

University of Groningen

De dunne darm slijmvliesbiopsie als hulpmiddel bij de diagnostiek van disaccharide resorptiestoornissen

Polman, Harm Albertus

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1968

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Polman, H. A. (1968). *De dunne darm slijmvliesbiopsie als hulpmiddel bij de diagnostiek van disaccharide resorptiestoornissen*. [, Rijksuniversiteit Groningen]. [S.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

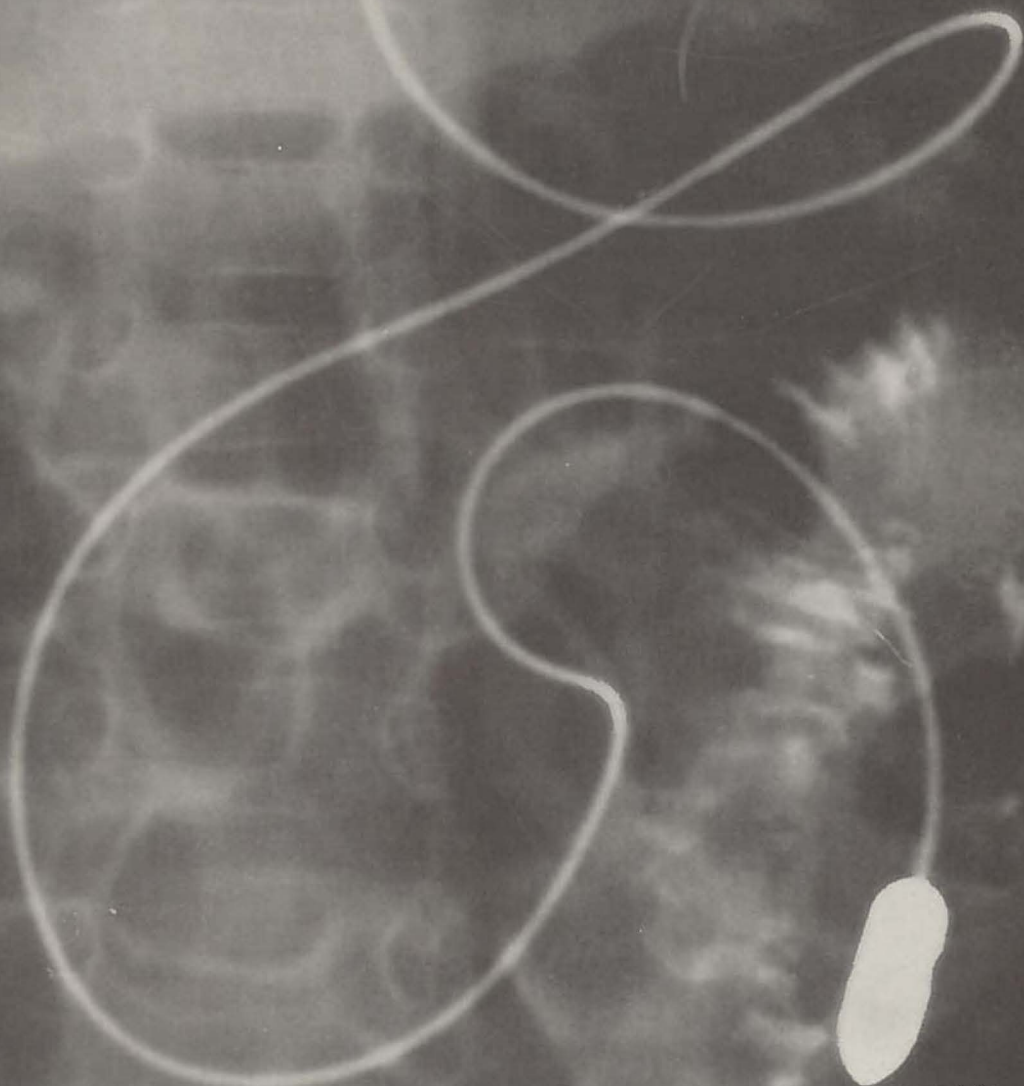
The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

DE DUNNE DARM SLIJMVLIESBIOPSIE ALS HULPMIDDEL
BIJ DE DIAGNOSTIEK VAN
DISACCHARIDE RESORPTIESTOORNISSEN



H. A. POLMAN

**DE DUNNE DARM SLIJMVLIESBIOPSIE ALS HULPMIDDEL
BIJ DE DIAGNOSTIEK VAN
DISACCHARIDE RESORPTIESTOORNISSEN**

PROEFSCHRIFT

**TER VERKRIJGING VAN HET DOCTORAAT IN DE GENEESKUNDE
AAN DE RIJSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS DR. J. Th. SNIJDERS,
HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER SOCIALE WETENSCHAPPEN,
IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN OP
WOENSDAG 29 MEI 1968 DES NAMIDDAGS TE 4 UUR**

DOOR

HARM ALBERTUS POLMAN

Geboren te Leeuwarden

**Druk: V.R.B.—Offsetdrukkerij — Kleine der A 4 — Groningen
1968**

PROMOTOR: PROF.DR. J.H.P. JONXIS

CO-PROMOTOR: PROF.DR. A. ARENDS

De uitgave van dit proefschrift was mede mogelijk door een subsidie van de "Jan Dekkerstichting" en de "Ludgardine Bouwmanstichting".

STELLINGEN

I

Het in de literatuur onder de naam saccharase-, isomaltase deficiëntie bekende ziektebeeld gaat altijd gepaard met een maltase deficiëntie.

II

De behandeling van patienten met een saccharase-, isomaltase- en maltase deficiëntie met een substitutie enzympreparaat verdient de voorkeur boven de behandeling met een saccharose vrije voeding.

III

Dat bij de secundaire disaccharidase deficiëntie vooral de lactase activiteit is verlaagd, is onvoldoende verklaard.

IV

Kinderen met een glutengevoelige coeliakie dienen naast een gluten-vrij dieet aanvankelijk te worden behandeld met een lactose en saccharose arme voeding.

V

Tengevolge van een infectieuze enteritis treedt bij jonge zuigelingen een ernstiger atrofie van het slijmvlies van de dunne darm op dan bij oudere kinderen.

VI

Een onderzoek naar het voorkomen van de ziekte van Wilson bij broers en zusters van een patient met deze aandoening is niet volledig zonder een bepaling van het kopergehalte in een leverbiopt.

VII

Intubatie met een polyvinyl tube is een effectieve wijze om de luchtwegen open te houden en kan in vele gevallen bij kinderen een tracheotomie voorkomen.

(Arch. Otolaryng. 87:56, 1968).

VIII

Bij de behandeling van het ulcus pepticum verdient het gebruik van volle zure melk de voorkeur boven het gebruik van volle zoete melk.

(J. de Wael, J. Sebus. Ned. T. v. Geneesk. 110:1670, 1966).

IX

De vullingstoestand van de blaas heeft geen invloed op het verloop van een baring of nageboortetijdperk.

X

De neiging tot strictuurvorming van de oesophagus, ontstaan na een end-to-end anastomose wegens een oesophagus atresie, dient behandeld te worden door dilatatie. De stenose van de oesophagus-colon overgang bij een oesophagus vervangend colon-transplantaat dient daarentegen operatief te worden opgeheven.

XI

Aan het immuunfluorescentie onderzoek in nierweefsel bij patiënten met een opgeheven nierfunctie ten gevolge van een glomerulonefritis moet een belangrijke plaats worden toegekend bij de indicatiestelling tot niertransplantatie.

XII

Een onderzoek naar het voorkomen van een dubbel Y chromosoom bij lange sociaal aangepaste mannen dient als controle gebruikt te worden voor de asociale XYY patiënten.

XIII

Geziende jongste ontwikkelingen in de fysiotherapie, die een zeer vroege behandeling van cerebraal gestoorde kinderen mogelijk maakt, is vroegtijdig ontwikkelings neurologisch onderzoek van zogenaamde risicokinderen noodzakelijk.

XIV

In de angiocardiografische diagnostiek bij zuigelingen dient aan een drukinjectiespuit met intermitterende, hartfase afhankelijke injectiemogelijkheid de voorkeur te worden gegeven boven een apparaat, dat slechts continu contrastmiddel kan injecteren.

XV

Bij kinderen met een onbegrepen cerebrale aandoening dient, om de diagnose subacute necrotiserende encephalopatie van Leigh uit te sluiten, een bepaling van het pyruvaat- en lactaatgehalte van het bloed als routinemaatregel te worden verricht.

XVI

Voor de bepaling van het hartminuutvolume met behulp van de kleurstofverdunningsmethode biedt continue injectie van kleurstof geen voordelen boven momentane injectie van kleurstof.

XVII

Het maken van reclame voor geneesmiddelen door middel van pers, radio en televisie is onjuist.

INHOUD

Voorwoord		5
Hoofdstuk I.	Inleiding. Doel van het onderzoek. literatuur.	7 8
Hoofdstuk II.	§1. Koolhydraten in de voeding. §2. De splitsing van koolhydraten in het maagdarmkanaal. literatuur.	10 14 16
Hoofdstuk III.	Disaccharide splitsende enzymen. §1. Multipliciteit van de disaccharide split- sende enzymen. §2. Verdeling van de disaccharide split- sende enzymen over de lengte van de dunne darm. §3. De lokalisatie van de disaccharide split- sende enzymen in de epitheelcel. §4. De ontwikkeling van de disaccharide splitsende enzymen. literatuur.	18 18 21 22 25 26
Hoofdstuk IV.	De aetiologie en oorzaken van een gistings- diarree. literatuur.	32 34
Hoofdstuk V.	De perorale slijmvliesbiopsie van de dunne darm. literatuur.	35 39
Hoofdstuk VI.	Onderzoek van het darmslijmvliesbiopsie met behulp van de prepareermicroscoop en de lichtmicroscoop. literatuur.	41 47
Hoofdstuk VII.	§1. Laboratoriumonderzoek en methodiek bij patienten met een disaccharide in- tolerantie. §2. Disaccharidase activiteitsbepalingen. literatuur.	52 55 57
Hoofdstuk VIII.	Disaccharidase deficiëntie. §1. Inleiding. §2. Primaire (congenitale) disaccharidase deficiëntie. a. Saccharase-, isomaltase-, maltase deficiëntie.	59 59 60 60

	b. Lactase deficiëntie.	62
§3.	Secundaire disaccharidase deficiëntie.	65
	a. bij het coeliakiesyndroom.	65
	b. bij enteritiden.	66
	c. bij infectie met lamblia.	67
	d. bij maligne eiwitdeficiëntie.	67
	literatuur.	68
Hoofdstuk IX.	Eigen gegevens.	75
	§1. "normaal" waarden van disaccharidase activiteit van een bipt.	75
	§2. Patient met een saccharase-, isomaltase-, maltase-deficiëntie.	79
	§3. Enkele patienten met een coeliakiesyndroom.	92
	§4. Enkele patienten met een acute enteritis.	126
	literatuur.	140
Hoofdstuk X.	Slotbeschouwingen.	144
	Samenvatting.	147
	Summary.	149

VOORWOORD

Het verschijnen van dit proefschrift biedt mij de gelegenheid, U Hoogleraren, oud-Hoogleraren, Lectoren en Docenten van de medische faculteit van de Rijksuniversiteit te Groningen te danken voor het genoten onderwijs.

Hooggeleerde Jonxis, hooggeachte Promotor, dat ik mijn opleiding tot kinderarts in Uw veelzijdige kliniek mocht ontvangen beschouw ik als een groot voorrecht. Dat U mij daarnaast de gelegenheid bood tot wetenschappelijk onderzoek, waarvan dit proefschrift de afspiegeling is, daarvoor ben ik U uitermate dankbaar. Ik acht het een bewijs van vertrouwen, dat U mij na mijn opleiding aanstelde tot hoofd van Uw kliniek.

Hooggeleerde Arends, hooggeachte Co-Promotor, ik ben U zeer veel dank verschuldigd voor de medewerking, die mij van U en Uw staf ten deel viel. Dat U zich bereid verklaarde om Co-Promotor te willen zijn stel ik zeer op prijs.

Zeergeleerde Hoedemaeker, geleerde Elema, beste Phlip, beste Job, het morfologisch onderzoek van de darmslijmvlies biopten werd voor een groot deel door jullie verricht. Nimmer heb ik tevergeefs bij jullie aangeklopt om hierover van gedachten te kunnen wisselen. Dit heb ik zeer gewaardeerd.

Geleerde Veenstra, beste Helmerik, het grootste deel van de in dit proefschrift beschreven bepalingen werden onder jouw leiding uitgevoerd, waarvoor ik je zeer dankbaar ben. Wij hebben vele langdurige gesprekken gevoerd over onze gemeenschappelijke interesse, de disaccharide splitsende enzymen, waarvan ik veel geleerd heb.

Zeergeleerde Hommes, beste Frits, jij hebt het manuscript van waardevolle kritieken en adviezen willen voorzien, waarvoor ik je zeer erkentelijk ben.

Stafleden, assistenten en oud assistenten van de Kinderkliniek.

Zeergeachte collegae. De geest van samenwerking, die in onze kliniek heerst is mij tot grote steun geweest bij het onderzoek en het bewerken van dit proefschrift. Zonder deze hulp zou het onmogelijk geweest zijn de resultaten van het onderzoek in deze vorm te laten verschijnen.

Zeergeleerde Wachters, onder Uw leiding werden de foto's van darmslijmvlies biopten vervaardigd. Ik ben U dankbaar voor de wijze waarop U dit steeds hebt uitgevoerd.

Geachte Heren Krans en Cappon. Dikwijls was ik U tot last

door op onverwachte ogenblikken met vragen bij U binnen te vallen. Met uitermate veel nauwgezetheid vervaardigde U, geachte Heer Krans de biopsiecapsules en zorgde U voor de technische controle hiervan. Geachte Heer Cappon, de uitvoering van de tekeningen in dit proefschrift was bij U in ervaren en bekwame handen.

Geachte mejuffrouw Beere, Uw nauwgezette arbeid bij het bepalen van de disaccharidase activiteit uit darmslijmvlies biopten heeft bijgedragen tot de nauwkeurigheid van de bepalingen, vermeld in dit proefschrift.

De stafverpleegsters ben ik zeer dankbaar voor hun medewerking bij de onderzoeken. Speciaaldient U, Zuster Wielinga-Joosting genoemd te worden, daar U op zo uitnemende wijze de patienten verzorgde, bij wie een darmslijmvlies biopsie moest worden verricht.

Moeder, nu heb ik de gelegenheid openlijk mijn dank uit te spreken voor de wijze, waarop U mijn vorming en mijn studie mogelijk hebt gemaakt. In U kan ik helaas slechts mijn vader danken.

Naar mijn vrouw en zoons gaat mijn dank uit voor de wijze, waarop ze mij tot steun geweest zijn en steeds zullen blijven.

HOOFDSTUK I

INLEIDING. DOEL VAN HET ONDERZOEK

Het inzicht in de functies van de dunne darm is nog onvolledig. De voornaamste functie van de dunne darm is de resorptie van nutrienten en andere, voor het lichaam belangrijke stoffen. Onder resorptie wordt verstaan het opnemen van stoffen vanuit het darmlumen, via de darmepitheelcel, in de bloed- of lymfecirculatie. Om deze functie te kunnen uitoefenen zijn chemische processen noodzakelijk. In het algemeen zijn hierin vier fasen te onderscheiden:

1. a. Splitsing van stoffen in maag- of dunne darmlumen, zoals bijvoorbeeld de splitsing van zetmeel en glycogeen in maltose-, maltotriose-eenheden en dextrinen door het amylase van speeksel en pancreassecreet, of de inwerking van lipase op triglyceriden, waarbij monoglyceriden en vetzuren worden gevormd, en
b. splitsing van stoffen op het oppervlak van de epitheelcel, zoals thans bekend is voor de splitsing van disacchariden in monosacchariden.
2. Passage door de celmembraan, die soms als een niet energie afhankelijk diffusieproces verloopt, (zoals waarschijnlijk geldt voor fructose) of als een actief, dus wel energie afhankelijk proces (zoals bijvoorbeeld geldt voor glucose en galactose).
3. Passage door de cel, waarbij soms nog chemische omzettingen plaats vinden, zoals bijvoorbeeld bekend is voor de vorming van vitamine A uit caroteen, of de resynthese van triglyceriden uit monoglyceriden en vetzuren. Voor deze processen zijn specifieke enzymsystemen in de epitheelcel van de dunne darm aanwezig.
4. Het transport van de stoffen door de basaal-membraan en de opname in de bloed- of lymfecirculatie. Dit kan ook een passieve passage (diffusie) of een actieve passage zijn. Soms is dit een ingewikkeld proces, zoals bijvoorbeeld voor sommige triglyceriden, waar om heen een lipoproteïnemembraan wordt gevormd, zodat de triglyceriden als chylomicron de cel verlaten.

In het algemeen kan men één functie van een orgaan onderzoeken door het in één opzicht gedoseerd te belasten en daarbij na te gaan, hoe deze belasting door het orgaan wordt getolereerd. Hellemsans¹ (1963) beschreef de voorwaarden, waaraan een belastingsproef, gericht op een functie van de dunne darm, moet voldoen en kwam tot de conclusie, dat er nog geen stof bestaat die aan al de door hem genoemde voorwaarden voldoet, zodat men voor functie onderzoek van de dunne darm een serie proeven nodig heeft. Ook zijn de uitkomsten van resorptieproeven niet

altijd even gemakkelijk te interpreteren. Het verdere onderzoek van de functie van de dunne darm wordt nog bemoeilijkt door het feit, dat het orgaan zo slecht voor een directe benadering toegankelijk is. Sondage en het afzuigen van darminhoud wordt reeds lang toegepast, maar ook de resultaten, die op deze wijze kunnen worden verkregen, zijn vaak moeilijk te interpreteren. Een grote verbetering betekende de invoering van de perorale slijmvliesbiopsieën van de dunne darm, zoals die na 1956 mogelijk werden door de ontwikkeling van biopsie apparaatjes, ontworpen door Shiner² en Crosby en Kugler³. Sindsdien zijn een aantal van deze "biopsiecapsules" ontwikkeld. Een overzicht van de verschillende apparatuur werd recent gegeven door Crosby⁴ (1963) en Rubin en Dobbins⁵ (1965). Met deze biopsiecapsules werd het dus mogelijk om tijdens het leven een stukje slijmvlies inhandente krijgen, zodat histologisch, biochemisch en histochemisch onderzoek kon worden verricht.

Aanvankelijk werd de darmslijmvliesbiopsie alleen bij volwassenen toegepast. In latere jaren werd de toepassing ook bij kinderen mogelijk door verfijning van de apparatuur. Dit heeft de mogelijkheid geopend voor nader onderzoek van de talrijke resorptiestoornissen, die op de kinderleeftijd voorkomen. Gistingsdyspepsieën komen op de kinderleeftijd veel voor. Enkele er van zijn erfelijk en berusten waarschijnlijk op een primair enzymdefect. Andere zijn bijvoorbeeld het gevolg van functiestoornissen, ontstaan in aansluiting op ontstekingen van het darmslijmvlies of als gevolg van "overgevoeligheid" voor bepaalde nutrienten (zoals bijvoorbeeld gluten), waardoor het tot een ernstige atrofie van het darmslijmvlies komt.

Het doel van het in dit proefschrift beschreven onderzoek is de disaccharidase activiteit, bepaald uit het biopt van duodenum- of jejunumslijmvlies, te correleren met het beeld onder preparatiemicroscopie en/of lichtmicroscopie, waarbij tevens werd nagegaan of bij een atrofie van het slijmvlies er klinisch een intolerantie bestaat voor de betreffende disacchariden. De bedoeling was om na te gaan in hoeverre de biopsie van het slijmvlies een hulpmiddel kan zijn bij de diagnostiek van disaccharide resorptiestoornissen.

LITERATUURLIJST

1. Hellemans, N., Het onderzoek naar de functie van de dunne darm. Ned. T. v. Geneeskunde 107: 162-167. (1963).
2. Shiner, M., Duodenal biopsy. Lancet 1: 17-19. (1956).

3. Crosby, W.H., Kugler, H.W.,
Intraluminal biopsy of the small intestine.
Amer. J. Digest. Dis. 2: 236-241. (1957).
4. Crosby, W.H., Small intestinal studies: methods for obtaining
intraluminal contents and intestinal mucosa.
Amer. J. Digest. Dis. 8: 2-10 (1963).
5. Rubin, C.E., Dobbins, W.O.,
Peroral biopsy of the small intestine. A re-
view of its diagnostic usefulness.
Gastroenterology 49: 676-697. (1965).

HOOFDSTUK II

§1. Koolhydraten in de voeding.

De koolhydraten vormen een essentieel onderdeel van de menselijke voeding: een aanzienlijk deel van de totale caloriebehoefte wordt hierdoor gedekt. Die koolhydraten, die kwantitatief het belangrijkste zijn voor de normale voeding voor de mens in ons land zijn:

- a. Polysacchariden (zetmeel en in mindere mate glycogeen).
 - b. Disacchariden (o.a. lactose, saccharose).
 - c. Monosacchariden (in geringe mate, o.a. glucose).
- Deze zullen in het kort worden besproken.

a. Polysacchariden.

1. Zetmeel bestaat uit een mengsel van twee componenten n.l. amylopectine en amylose, die beide uit glucose eenheden bestaan. De amylopectinefractie (72-80% van het zetmeel) bestaat voor ongeveer 96% uit 1-4 α glucosidische bindingen en voor ongeveer 4% uit 1-6 α glucosidische bindingen. Het heeft dus een vertakte structuur. Iedere keten bevat +30 glucose eenheden.

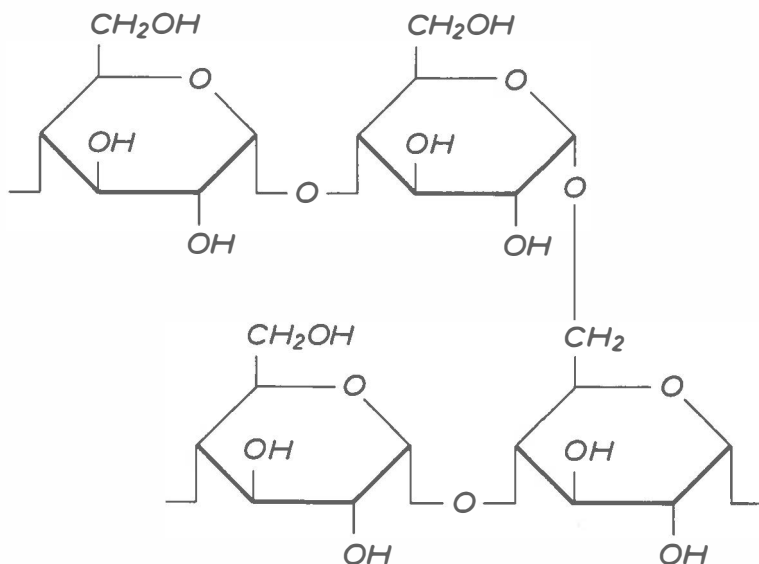


Fig. 1

Amylose (20-28% van het zetmeel) heeft in tegenstelling tot amylopectine een niet vertakte structuur en bevat slechts 1-4 α glucosidische bindingen. Iedere keten bestaat uit 300-400 glucose eenheden.

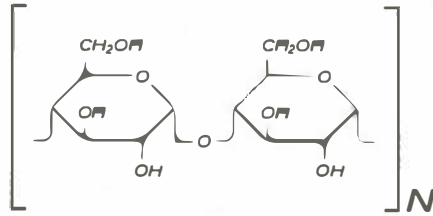


Fig. 2

2. Glycogeen. In glycogeen leidt ongeveer 6-8% van het aantal glucosidische bindingen tot vertakking. De bindingen zijn van het type 1-4 α en 1-6 α , evenals in het amylopectine. Glycogeen is echter aanzienlijk meer vertakt.

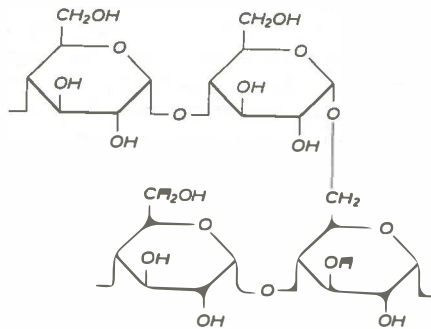


Fig. 3

b. *Disacchariden.*

De disacchariden zijn te verdelen in α disacchariden en β disacchariden: in de α disacchariden zijn de monosaccharide eenheden door een α -, in de β disacchariden door een β binding aan elkaar verbonden. De disaccharide splitsende enzymen zijn op dezelfde wijze te verdelen in de α disaccharidasen en de β disaccharidasen: onder α disaccharidasen (zoals maltase, isomaltase, saccharase, palatinase en trehalase) worden die enzymen verstaan, die een α binding splitsen. De β disaccharidasen, (zoals lactase en cellobiase) verbreken een β binding.

1. Lactose. Dit vormt het belangrijkste koolhydraat van melk. Koemelk bevat ongeveer 5% lactose en moedermelk ongeveer 7%. Dat betekent, dat het ongeveer de helft van het droge ge-

wicht van moedermelk uitmaakt en dat 50% van de calorie-opname van een jonge zuigeling wordt gevormd door melksuiker. Ook in de voeding van volwassenen komt relatief veel lactose voor, voornamelijk door het gebruik van koemelk. Het gemiddelde verbruik van koemelk bedraagt voor ons land 0.4 liter per persoon per dag (± 160 liter per persoon per jaar), wat overeenkomt met ± 20 gram melksuiker¹. Een molecuul lactose bestaat uit een molecuul glucose en een molecuul galactose, die door een 1.4β binding aan elkaar zijn verbonden.

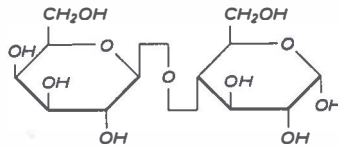


Fig. 4

2. Saccharose. Het gemiddeld verbruik van rietsuiker in Nederland bedraagt 120 gram per persoon per dag (+43 kg per persoon per jaar), en vormt dus één der belangrijkste disacchariden in de voeding¹. Een molecuul saccharose bestaat uit een molecuul glucose en een molecuul fructose, die door een $1-2\alpha$ binding aan elkaar zijn verbonden.

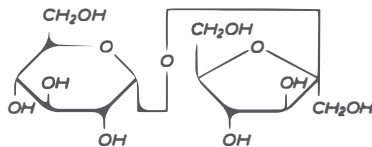


Fig. 5

3. Maltose. Dit koolhydraat wordt voornamelijk gevormd uit zetmeel en glycogeen. Verder komt het voor in enkele planten (Hop) en in honing. Een molecuul maltose bestaat uit twee moleculen glucose, die verbonden zijn door een $1-4\alpha$ binding.

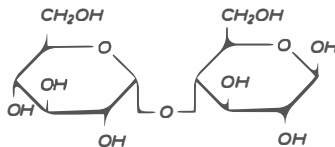


Fig. 6

4. Isomaltose bestaat eveneens uit twee glucose eenheden, verbonden door een $1-6\alpha$ glucosidische binding; uit ongeveer 27

gram zetmeel komt 1 gram voor rekening van de vertakkingen.

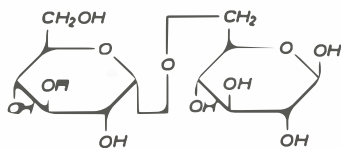


Fig.7

Kwantitatief minder of niet in de voeding voorkomende disacchariden:

5. Palatinose (Isomaltulose). Dit disaccharide komt niet in de voeding voor, maar is een bacterieel omzettingsprodukt van saccharose (Weidenhagen en Lorenz² (1957). Een molecuul palatinose bestaat uit een molecuul glucose en een molecuul fructose, die door een 1-6 α binding zijn verbonden, als bij isomaltose.

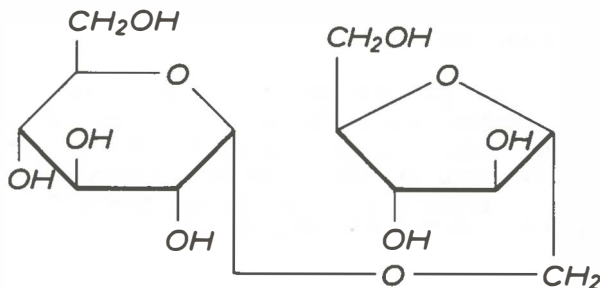


Fig.8

6. Trehalose is een disaccharide, dat o.a. voorkomt in paddestoelen (zoals de eetbare champignons), insekten en sommige bacteriën (Myrbäck³, (1949). Uit een molecuul trehalose worden twee moleculen glucose gevormd, die verbonden zijn door een 1-1 α binding.

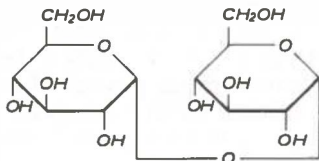


Fig.9

7. Cellobiose kan worden gevormd uit cellulose, door een enzym cellulase, dat voorkomt bij herbivoren, en in sommige bacteriën van de darmflora, o.a. bij de mens. Cellobiose bestaat uit twee glucose eenheden, aan elkaar verbonden door een 1-4 β binding.

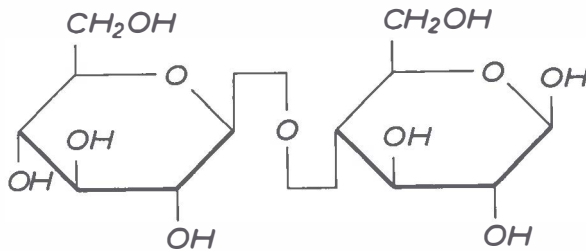


Fig. 10

De disacchariden maltose en isomaltose worden dus voor-
namelijk gevormd uit zetmeel en glycogeen, terwijl palatinose,
trehalose en cellobiose nauwelijks betekenis als nutrient heb-
ben.

c. Monosacchariden.

Van de monosacchariden komen slechts glucose (o.a. in plan-
tensap), mannose en galactose vrij in de natuur voor. Voor
de voeding hebben ze slechts praktische betekenis, als deze
monosacchariden uit disacchariden worden gevormd.

Glucose (= dextrose) wordt verder gebruikt als zoetstof en
therapeutisch onder de naam druivensuiker.

§2. De splitsing van koolhydraten in het maagdarmkanaal.

Slechts monosacchariden worden volledig in de dunne darm
geresorbeerd, dus moeten de polysacchariden en de disacchari-
den eerst worden gehydrolyseerd tot monosacchariden. Deze hy-
drolyse vindt gedeeltelijk plaats in het lumen van maag en dunne
darm en gedeeltelijk op de wand van de epitheelcel van de dun-
ne darm.

- I. Intraluminale fase. Door het α amylase, voorkomend in speek-
sel en pancreassecreet, worden amylopectine, amylose en
glycogeen gesplitst.
- a. Amylopectine. Het α amylase hydrolyseert de meeste 1-4 α
bindingen, maar is niet in staat de terminale 1-4 α bindingen
en de 1-6 α bindingen los te maken (Roberts en Whelan⁴,
(1960). Hierdoor worden dus gevormd: maltose, maltotriose
en α dextrinen. Deze laatste bestaan uit ongeveer 8 glu-
cose eenheden en bevatten 1-4 α en 1-6 α bindingen. Er wordt

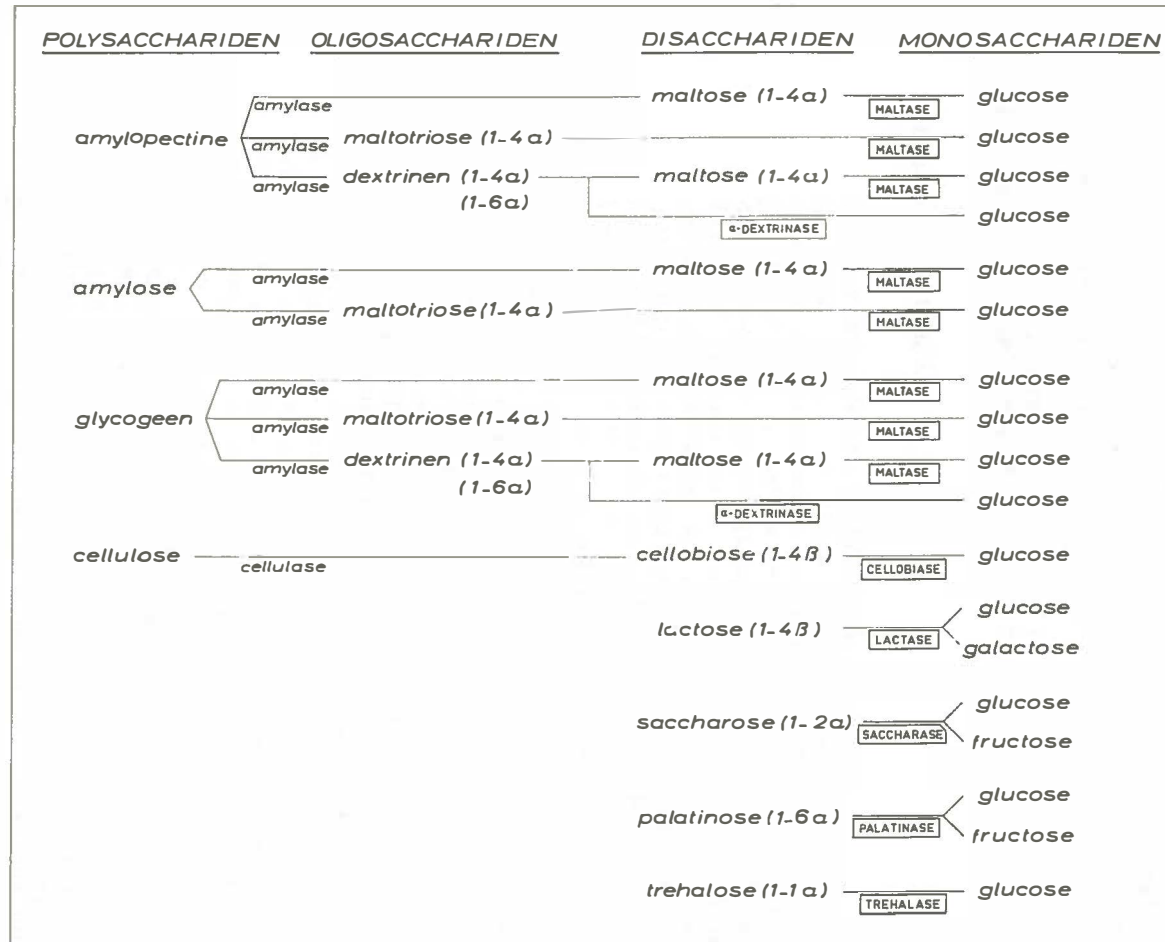


Fig.11. Schematische voorstelling van de splitsing van polysacchariden in het lumen van het maagdarmkanaal en op de epitheelcellen van de dunne darm. De namen van de enzymen, die verbonden zijn aan de microvilli zijn omlijst. Electronen microscopie. Epitheelcellen van het slijmvlies van de dunne darm. M.V. = microvilli. Lu = lumen van de darm. TW = terminal web. M = Mitochondrieën. MD = "Mucous droplet".

- geen isomaltose of glucose gevormd.
- b. Amylose wordt door α amylase gehydrolyseerd tot maltose en maltotriose eenheden.
 - c. Glycogeen wordt op dezelfde wijze als amylopectine door α amylase gesplitst in maltose, maltotriose eenheden en dextrinen. Hoewel het α amylase voornamelijk werkt in het lumen van de dunne darm vond Ugolev⁵ (1965) aanwijzingen in het dierexperiment, dat een deel van het amylase gebonden wordt aan de epitheelcellen van de dunne darm.
- II. Hydrolyse op de wand van de epitheelcel van de dunne darm. Op de microvilli van de darmepitheelcel zijn enzymsystemen aanwezig, waaronder enzymen die de disacchariden, maltotriose en α dextrinen tot monosacchariden splitsen.
- a. Disacchariden. Saccharose, lactose en isomaltose worden door dit enzymstelsel gesplitst in de monosaccharide eenheden, waaruit zij zijn opgebouwd.
 - b. Maltotriose wordt tot glucose eenheden gehydrolyseerd door een maltase, dat ook maltose splitst tot glucose eenheden (Messer en Kerry⁶ (1967).
 - c. α dextrinen. Deze worden tot maltose eenheden en glucose eenheden gesplitst door een α dextrinase (oligo 1-6 α -glucosidase, = isomaltase) waarbij dus de 1-6 α bindingen worden gehydrolyseerd. Ook dit enzym is aanwezig in de epitheelcellen van de dunne darm (Larner en McNickle⁷, (1955). Het isomaltose wordt door hetzelfde enzym (of enzymen) gehydrolyseerd tot glucose eenheden (Dahlqvist, Auricchio, Semenza en Prader⁸ (1963). Uiteindelijk worden dus glucose, galactose en fructose gevormd. Glucose en galactose worden door een actief transportproces in de cel opgenomen, terwijl fructose passief wordt opgenomen. Het grootste deel van de monosacchariden wordt opgenomen op de plaats waar het wordt gevormd, een kleiner deel komt weer in het lumen terecht en wordt meer distaal geresorbeerd (Gray en Ingelfinger⁹, (1965).

LITERATUURLIJST

1. Mulder, T., De voeding in Nederland.
Voeding 27: 533-537. (1966).
2. Weidenhagen, R., Lorenz, S.,
Palatinose, (6-(α glucopyranosido) fructofuranose) ein neues bakterielles Umwandlungsprodukt der Saccharose.
Z. Zuckerind. 7: 553-556. (1957).
3. Myrbäck, K., Trehalose und Trehalase.
Erg. Enzymforsch. 10: 168-170. (1949).

4. Roberts, P. J. P., Whelan, W. J.,
The mechanism of carbohydrase action.
Biochem. J. 76: 246-253. (1960).
5. Ugolev, A. M., Membrane (contact) digestion.
Phys. Rev. 45: 555-595. (1965).
6. Messer, M., Kerry, K. R.,
Intestinal digestion of maltotriose in man.
Biochim. Biophys. Acta. 132: 432-443 (1967).
7. Larner, J., McNickle, G. M.,
Gastro-intestinal digestion of starch.
1. The action of oligo- 1, 6-glucosidase on branched saccharides.
J. Biol. Chem. 215: 723-736 (1955).
8. Dahlqvist, A., Auricchio, S., Semenza, G., Prader, A.,
Human intestinal disaccharidases and hereditary disaccharide intolerance: The hydrolysis of sucrose, isomaltose, palatinose, (isomaltulose) and a 1-6 α oligosaccharide (isomalto-oligosaccharide) preparation.
J. Clin. Invest. 42: 556-562. (1963).
9. Gray, G. M., Ingelfinger, F. G.,
Intestinal absorption of sucrose in man: The site of hydrolysis and absorption.
J. Clin. Invest. 44: 390-398. (1965).

HOOFDSTUK III

DISACCHARIDE SPLITSENDE ENZYMEN

§1. *Multipliciteit van de disaccharide splitsende enzymen.*

De disaccharide splitsende enzymen bevinden zich op het oppervlak van de epitheelcel van de vlokken van de dunne darm. Reeds in 1892 veronderstelden Tubby en Mannings (geciteerd door Florey, Wright en Jennings¹ (1941), dat disacchariden in toto worden opgenomen in de epitheelcel van de dunne darm om daar gesplitst te worden in monosacchariden. Ongeveer vijftig jaar geleden wees Starling² er reeds op, dat de hydrolysecapaciteit van de inhoud van de dunne darm te gering is om de met de voedingtoegediende disacchariden volledig te splitsen. Verdere aanwijzingen voor de intracellulaire hydrolyse van disacchariden werden gegeven o.a. door Reid³ (1901), Bierry⁴ (1912), Van Euler en Svandberg⁵ (1921), Howell⁶ (1928), Cajori⁷ (1933), Florey, Wright en Jennings¹ (1941), Rotstein, Meier en Scharff⁸ (1953), Chain, Mansferd en Pocchiari⁹ (1960), Newey, Sandford en Smyth¹⁰ (1963).

Omstreeks 1910 wezen klinici als Finkelstein¹¹ er op, dat patienten diarree kunnen hebben, die samenhangt met de toediening van koolhydraten. Lange tijd na deze mededelingen werden deze onderzoeken weer in het middelpunt der belangstelling geplaatst, o.a. door Borgström, Dahlqvist, Lundh en Sjövall¹², die de gegevens van Starling bevestigden. Uit dierproeven van Miller en Crane¹³, die in 1961 werden beschreven, bleek dat de disaccharide splitsende enzymen op of in de microvilli van de epitheelcel gelokaliseerd zijn en dat de splitsing van de disacchariden op het oppervlak van de epitheelcellen van het slijmvlies van de dunne darm plaats vindt. Dit werd bevestigd door Dahlqvist en Borgström¹⁴ (1961). Ugolev¹⁵ (1965) gebruikt de term "Membrane Digestion". Ook Iezuitova, zoals geciteerd door Ugolev, lokaliseerde de hydrolyse activiteit t.o.v. disacchariden op de buitenzijde van de epitheelcellen van de dunne darm.

Dahlqvist en Nordström¹⁶ scheidden de darmvlokken van de crypten van Lieberkühn, en zij vonden de disaccharidase activiteit wel in het weefsel van de vlokken, maar niet in het weefsel van de crypten. Nadat het mogelijk was geworden perorale slijmvliesbiopsieën te verrichten, is de kennis van deze materie bij de mens sterk toegenomen. Het totale aantal disaccharide splitsende enzymen is nog niet met zekerheid bekend.

Het enzymstelsel van de epitheelcellen van de dunne darm is n.l. in staat een groot aantal disacchariden te hydrolyseren, ook disacchariden, die niet of nauwelijks in de voeding voorkomen, zoals b.v. palatinose, trehalose en cellobiose.

Er zijn vele methoden toegepast om de disaccharide splitsende enzymen in een homogenaat te scheiden. De belangrijkste me-

thoden, die toegepast zijn, zijn de electrophorese, kolom-chromatografie- o.a. op DEAE en TEAE cellulose (o.a. Borgström en Dahlqvist¹⁷), en op Sephadex G.200 (Semenza, Auricchio en Rubino¹⁸)- en hitte denaturatie (Dahlqvist¹⁹).

De laatstgenoemde twee methoden lijken het meest succesvol te zijn. Clarke, Quillian en Shwachman²⁰ pasten electrophorese toe, waarbij gebruik werd gemaakt van een poly-acrylamide gel. Zij verkregen hierbij twee brede "banden", waarvan één de saccharase, isomaltase en de helft van de maltase activiteit bevatte en de andere band eveneens de helft van de maltase activiteit. Deze methode is tot dusver weinig specifiek gebleken en geeft tot nu toe geen exacte scheiding van de disaccharidasen. Als een oplossing van een of meerdere enzymen wordt verwarmd tot een voldoende hoge temperatuur, dan worden deze enzymen geïnactiveerd. Verschillende enzymen worden veelal bij verschillende hoge temperaturen geïnactiveerd, zodat dit de mogelijkheid biedt enzymen in een oplossing (b.v. een homogenaat) van elkaar te scheiden. Deze methode werd toegepast door Dahlqvist¹⁹. De disaccharide splitsende enzymen, voorkomend in de epitheelcellen van de mucosa van de dunne darm, hebben een zeer verschillende gevoeligheid voor hitte denaturatie. Dahlqvist wijst er reeds op, dat scheiding alleen op basis van een verschillende gevoeligheid voor temperatuur niet beslist hoeft te wijzen op het bestaan van twee verschillende enzymeiwitten. Doordat b.v. een bepaalde binding in het enzym verbroken kan worden, kan de specificiteit veranderen. Ook kunnen activatoren of inhibitoren worden beïnvloed. Het is eveneens mogelijk, dat meerdere enzymen bij dezelfde temperatuur geïnactiveerd worden. Uit de literatuur blijkt ondanks dit alles, dat de uitkomsten een sterke overeenkomst vertonen met andere scheidingsmethoden. Dahlqvist komt op grond van deze hitte denaturatieproeven tot de volgende indeling van de disaccharide splitsende enzymen bij de mens:

Enzym	Substraat	% v. h. substraat dat gesplitst wordt
Maltase Ia = Isomaltase = Palatinase	Isomaltose	100%
	Palatinose	100%
	Maltose	50%
Maltase Ib = Saccharase	Saccharose	100%
	Maltose	25%
Maltase II	Maltose	15%
Maltase III	Maltose	10%
Trehalase	Trehalose	100%
Lactase = Cellobiase	Lactose	100%
	Cellobiose	100%

Semenza en Auricchio²¹ (1962) en Semenza, Auricchio en Rubino¹⁸ (1965) publiceerden de resultaten van een kolomchromatografisch onderzoek als methode om de disaccharide splitsende enzymen te scheiden. Zij gebruikten daarvoor Sephadex G. 200 met een kaliumfosfaatbuffer. Er werden drie fracties gevonden met maltase activiteit. In de eerste fractie bleken twee maltasen aanwezig te zijn, te scheiden door middel van hitte denaturatie, zonder dat hierin saccharase activiteit of isomaltase activiteit werd gevonden. In de tweede fractie werd maltase- en saccharase activiteit gevonden, die beide bij verwarmen tot 54°C. tot nul werden gereduceerd. De derde fractie was de grootste, waarin maltase-, saccharase- en isomaltase activiteit aangetoond werd. Door middel van hitte denaturatie kon onderscheid worden gemaakt tussen isomaltase- en saccharase activiteit, maar niet tussen isomaltase- en palatinase activiteit. Ook in deze fractie werden twee maltases aangetoond, met behulp van hitte denaturatie. Op deze wijze werden eveneens twee lactases aangetoond, die beide tevens activiteit vertonen ten opzichte van cellobiose. Semenza, Auricchio en Rubino¹⁸ komen dan ook voorlopig tot de volgende indeling van de disaccharidasen:

Maltase I	substraat : maltose
Maltase II	substraat : maltose
Maltase III = saccharase I	substraat : saccharose maltose
Maltase IV = saccharase II	substraat : saccharose maltose
Maltase V = isomaltase = palatinase	substraat : isomaltose palatinose maltose
Lactase I = cellobiase I	substraat : lactose cellobiose
Lactase II = cellobiase II	substraat : lactose cellobiose

Het tweede lactase vertoont een grote activiteit t. o. v. 6 bromo-d-galacto-pyranoside, een synthetische stof.

Of deze multiplicitet van verschillende enzymen in feite bestaat, is een vraag die nog niet voldoende is opgelost. De in vitro uitgevoerde proeven van Dahlqvist en Semenza, Auricchio en Rubino wijzen wel in deze richting. Launiala, Perheentupa, Visakorpi en Hallman²² menen, dat deze conclusies nog niet getrokken mogen worden. Zij nemen aan, dat er één disaccharidase bestaat, dat maltose-, isomaltose- en saccharose splitsende activiteit heeft.

In het laboratorium van de Kinderkliniek werden door Veenstra²³ als splitsings-methoden de kolomchromatografie op Sephadex G. 200 en hitte denaturatie toegepast. Met behulp van de hitte de-

naturatie methode gelukte het om één hitte stabiele maltase fractie en één hitte labiele maltase fractie aan te tonen. Over een eventuele derde maltase, die ook hitte stabiel is, werd nog geen zekerheid verkregen. De isomaltase activiteit kon op dezelfde wijze gescheiden worden in een hitte labiele en een hitte stabiele fractie, waardoor het waarschijnlijk wordt dat er minstens twee isomaltases bestaan. Er werd met deze methoden geen heterogeniteit in de saccharase en lactase aangetoond.

Deze uitkomsten zijn in overeenstemming met de uitkomsten van de kolomchromatografie: hierin werden twee maltase- en twee isomaltase fracties, één saccharase- en één lactase fractie gevonden.

Mogelijk bestaan er dus slechts twee α disaccharidasen, waarvan één maltase- en isomaltaseactiviteit heeft en de tweede saccharase-, isomaltase- en maltaseactiviteit; of ook b.v. trehalose door één van deze twee enzymen wordt gesplitst is nog niet bekend.

§2. *Verdeling van de disaccharide splitsende enzymen over de lengte van de dunne darm.*

De α en β disaccharidasen zijn gelijkmatig verdeeld over de lengte van de dunne darm; de hoogste activiteit wordt gevonden in het jejunum en eerste deel van het ileum, terwijl in het eerste deel van het duodenum en het laatste deel van het ileum lagere enzymactiviteit wordt aangetroffen. In 1961 publiceerden Dahlqvist en Borgström¹⁴ een onderzoek naar de plaats van absorptie en de snelheid van absorptie van enkele disacchariden. Daaruit bleek, dat saccharose voornamelijk in het tweede deel van het jejunum en het eerste deel van het ileum wordt geresorbeerd. Er vond geen resorptie plaats in het duodenum. Ook maltose werd niet in het duodenum geresorbeerd maar in het jejunum. Lactose werd wel in het duodenum geresorbeerd als ook in het eerste deel van het jejunum. Dit zou de plaatsen kunnen aangeven met de hoogste enzymactiviteit. Recente onderzoeken tonen echter aan, dat saccharose en lactose gelijkelijk worden geresorbeerd in het tweede deel van het duodenum en in het jejunum (Gray en Ingelfinger²⁴ (1965), wat meer in overeenstemming is met de verdeling van de enzymactiviteit over de lengte van de dunne darm. Auricchio, Rubino en Mürset²⁵ bestudeerden de disaccharidase activiteit over de gehele lengte van de darm van een overleden pasgeborene. Zeer lage waarden van de α en β disaccharidasen werden in het slijmvlies van de dikke darm gevonden. Over de gehele lengte van de dunne darm werd een hoge enzymactiviteit van beide disaccharidasen gevonden, met iets lagere waarden in het duodenum (proximaal) en het distale deel van het ileum, uitgezonderd trehalase, dat in het distale ileum even actief is als in het jejunum. Zo blijken de α disaccharidasen en de β disaccharidasen gelijkelijk verdeeld te zijn. Waarschijnlijk wordt bij volwassenen dezelfde verdeling van ac-

tiviteit gevonden als bij pasgeborenen (Auricchio, Rubino, Tosi, Semenza, Landholt, Kistler en Prader²⁶, (1963).

Newcomer en McGill²⁷ (1966), bepaalden de lactase, maltase en saccharase activiteit uit slijmvliesbipten over de gehele lengte van de dunne darm bij zeven volwassenen. Een maximale enzymactiviteit werd gevonden ongeveer 20 - 30 cm na de bocht van Treitz in het jejunum. Zeer lage waarden voor deze drie enzymactiviteiten werden gevonden in het eerste deel van het duodenum en in het laatste deel van het ileum. In het duodenum neemt de activiteit geleidelijk toe. Zij komen tot de conclusie, dat de enzym activiteit, die gevonden wordt in een biopt, genomen in de bocht van Treitz, representatief is voor de enzym activiteit van de rest van de normale dunne darm. Tevens opperen Newcomer en McGill de mogelijkheid, dat de grote spreiding in enzym activiteit, zoals deze bij normale personen wordt gevonden en in de literatuur wordt vermeld, veroorzaakt wordt door de plaats van de biopsie.

Bij proefdieren blijken er grote verschillen te bestaan in de verdeling van disaccharidase activiteit over de lengte van de dunne darm. Bij jonge ratten wordt de hoogste lactase- cellobiase activiteit gevonden in het middelste deel van het jejunum. De saccharase-, isomaltase- en trehalase activiteit is het hoogste in het proximale deel van het jejunum, terwijl de maltase activiteit gelijkmatig verdeeld is over de gehele lengte van de dunne darm (Dahlqvist²⁸ (1963).

In een publikatie van Rubino, Zimbalatti en Auricchio²⁹ worden deze gegevens bevestigd.

Bij het varken is de trehalase-, lactase- en cellobiase activiteit het hoogste in het proximale deel van de dunne darm, terwijl de maltase-, isomaltase- en saccharase activiteit het sterkst is in het distale deel van het jejunum en het eerste deel van het ileum (Dahlqvist³⁰ (1961).

Bij honden (Cajori³¹ (1935), konijnen en koeien (Heilskov³² (1951) worden in het proximale deel van het jejunum de hoogste lactase waarden gevonden.

§3. *De lokalisatie van de disaccharide splitsende enzymen in de cel.*

Nadat Borgström en Dahlqvist¹⁷ (1958), en Dahlqvist en Borgström¹⁴ (1961), hadden aangetoond, dat de inhoud van de dunne darm weinig tot geen disaccharide splitsende enzymen bevatte, toonden Miller en Crane¹³ (1961) aan, dat de disaccharide splitsende enzymen zijn gelokaliseerd in of op de microvilli van de epitheelcel van het slijmvlies van de dunne darm. Deze onderzoekers waren in staat de microvilli te scheiden van de rest van de cel, door te centrifugeren en te homogeniseren in E. D. T. A. (ethyleen diamine tetra acetaat). Er lijkt een verschil te bestaan tussen de microvilli enerzijds en de andere celdelen anderzijds ten opzichte van osmotische en mechanische krachten. Werd geen



Fig. 12 Electronenmicroscopie. Epitheelcellen van het slijmvlies van de dunne darm.
M.V.= microvilli. Lu= lumen van de darm. TW= terminal web. M= Mitochondrieën.
MD= "Mucous droplet" N= kern. B.M.= basaal membraan. N.F.= zenuwvezeltje.

E.D.T.A. toegevoegd dan desintegreerde de borstelzoom. In de microvilli bleek de grootste disaccharidase activiteit aantoonbaar te zijn. Deze microvilli zijn cilindrische uitstulpingen van de epitheelcel, die zeer dicht opeen staan.

Larner en Gillispie³³ (1957) en later Borgström en Dahlqvist¹⁷ (1958) spraken reeds eerder het vermoeden uit dat de disaccharidasen verbonden zouden zijn aan de microsomen fractie van de cel.

Rutenburg en medewerkers^{34,35}, (1958) (1960) ontwikkelden een histochemische kleurmethode om de lokalisatie van monosacchariden en indirect van de disaccharidasen te bepalen, waarvoor 6 bromo- 2 naphtholglucoside als substraat werd gebruikt. Het vrijgekomen 6 bromo 2 naphtyl wordt verbonden aan diorthodianisidine. De sterkste kleurreactie zijn gevonden in het cytoplasma van de epitheelcellen, voornamelijk in het duodenum.

Dahlqvist en Brun³⁶ (1962), ontwikkelden een histochemische kleurtechniek, waarbij disacchariden als substraat werden gebruikt. Het vrijgekomen glucose wordt geoxydeerd door glucose oxydase. Dan wordt een kleurreactie uitgevoerd op het gereduceerde glucoseoxydase.

Bij ratten vonden zij, dat de kleur het sterkst uitgesproken was in niet nader gedefinieerde ronde granula in de cel. Bij deze histochemische methoden trad echter een aanzienlijke beschadiging van de epitheelcellen op, zodat de resultaten niet betrouwbaar zijn. Doell, Rosen en Kretchmer³⁷ wekten bij een konijn antilichamen op tegen lactase en saccharase en met behulp van de fluorescentie antilichaamtechniek toonden zij aan dat de lactase en de saccharase gelokaliseerd zijn in de borstelzoom.

Doell en Kretchmer³⁸ verkregen door gefractioneerde ultracentrifuge vier celcomponenten uit een stukje mucosa. De lactase bleek steeds verbonden te zijn aan deeltjes, mogelijk de microsomenfractie. Verontreiniging met delen van de borstelzoom is niet uitgesloten.

Pas bij verdere onderzoeken van Crane³⁹ en van Kinter⁴⁰, werden nauwkeurige aanwijzingen verkregen, dat de disaccharidasen gelokaliseerd zijn in de borstelzoom. Eichholz⁴¹ slaagde er in de borstelzoom in verschillende onderdelen te splitsen, waarbij hij kon aantonen, dat de disaccharidase activiteit gevonden wordt in de buitenste membraan van de microvilli. In een overzichtsartikel geeft Crane⁴² de hypothese, dat het oppervlak van de borstelzoom bestaat uit een mozaïekpatroon van o.a. disaccharide hydrolyserende eiwitten.

In 1967 publiceerde Johnson⁴³ een studie over electronen-microscopisch onderzoek van de borstelzoom van de dunne darm van hamsters. Op de microvilli werden kleine bolletjes ("knobs") gezien, met een diameter van 60 Å. Met behulp van papafine werden deze gescheiden van de plasma membraan en Johnson toonde aan, dat alle saccharase- en maltase activiteit in deze "knobs" en niet in de plasma membraan gevonden wordt.

Lactase activiteit werd hierin niet gevonden, daar bij een volwassen hamster geen lactase activiteit gevonden wordt in het

slijmvlies van de dunne darm.

Samenvattend kan men zeggen dat het zeer waarschijnlijk is, dat de disaccharide splitsende enzymen zijn gelokaliseerd in of op de microvilli van de epitheelcellen van de dunne darm.

§4. *De ontwikkeling van de disaccharide splitsende enzymen.*

Auricchio, Rubino en Mürset²⁵ onderzochten de ontwikkeling van de α en β disaccharidasen. Enzymbepalingen werden verricht bij 5 embryo's (na 1 tot 3 maanden intrauterien leven) en bij 25 foetussen, prematuur en 'a terme geboren kinderen. Daaruit bleek, dat van de α disaccharidasen (maltase, isomaltase, saccharase, palatinase, trehalase) reeds in de derde zwangerschapsmaand een activiteit gevonden wordt, die overeenkomt met de activiteit, die bij volwassenen wordt gevonden. Een uitzondering vormt het maltase I (bepaald met behulp van hitte denaturatie), dat ten tijde van de 'a terme geboorte nog laag is. Op de leeftijd van 9 maanden na de geboorte vonden zij wel een normale activiteit van het maltase I. De β disaccharidasen (lactase) gedragen zich qua ontwikkeling geheel anders: hier werd een normale activiteit pas gevonden aan het einde van een zwangerschap van normale duur. Wel is in de derde zwangerschapsmaand reeds een geringe lactase activiteit aantoonbaar. Prematuur geboren kinderen, die langer bleven leven dan 24 uur, hadden een hogere lactase activiteit dan de prematuur geboren kinderen, die binnen 24 uur overleden, onafhankelijk van het feit of voeding was gegeven. Aanwijzingen dat het substraat de enzym activiteit induceert, werden niet gevonden.

Ook Dahlqvist en Lindberg⁴⁴, onderzochten de disaccharidase activiteit bij menselijke foetussen, tussen de 11e en de 23e zwangerschapsweek. Zij vonden bij alle foetussen reeds in deze periode een hoge activiteit voor maltase, isomaltase en saccharase, waarden, die overeenkwamen met die van volwassenen. Door middel van hitte denaturatie proeven toonden zij aan, dat de maltase V (= Ia volgens de nomenclatuur van Dahlqvist) en maltase III en IV (= Ib volgens de nomenclatuur van Dahlqvist) in deze periode reeds aanwezig zijn, maar dat de maltase I en II voornamelijk na de 23e zwangerschapsmaand worden gemaakt. De lactase activiteit werd in deze periode nog sterk verlaagd gevonden (ongeveer 10 % van de activiteit zoals deze bij volwassenen wordt gevonden). Het lactase ontwikkelt zich dan ook in de laatste zwangerschapsmaanden. Deze beide onderzoeken vullen elkaar aan en de uitkomsten zijn met elkaar in overeenstemming.

Koldovsky en medewerkers⁴⁵ (1967), vonden bij menselijke embryo's een significant verschil in de ontwikkeling van saccharase in het jejunum en het ileum: tot de 14e zwangerschapsweek werd in jejunum en ileum een geleidelijke toename van de saccharase activiteit gevonden. Na de 14e week blijft er een toename van saccharase activiteit in het jejunum, tot waarden zoals gevonden bij pasgeborenen, terwijl in het ileum de saccha-

rase activiteit niet verder toeneemt. Ook in het colonslijmvlies werd tot de 14e zwangerschapsweek saccharase activiteit gevonden, die echter geleidelijk afneemt.

Bij dieren verloopt de ontwikkeling anders dan bij de mens. Bij een aantal ontwikkelt zich eerst de lactase activiteit vóór de α disaccharidase activiteit. De lactase activiteit daalt na de geboorte vrij snel. Zo toonden Doell en Kretchmer³⁸, in 1962 aan, dat bij de rat de lactase activiteit zich ontwikkelt in de laatste dagen van het intrauteriene leven, terwijl deze activiteit na de geboorte snel afneemt tot de zeer lage waarden, die bij de volwassen dieren worden gevonden. Rubino, Zimbalatti en Auricchio²⁹, bevestigden deze waarnemingen en toonden tevens aan, dat de rat in de eerste levensdagen geen α disacchariden kan hydrolyseren door een gebrek aan α disaccharidasen. De α disaccharidase activiteit begint zich pas na ongeveer 16 dagen te ontwikkelen.

Ook voor het varken werden door Dahlqvist⁴⁶ dezelfde waarnemingen gedaan.

Doell en Kretchmer⁴⁷ beschreven, dat door toediening van hydrocortison aan jonge ratten eerder saccharase activiteit wordt gevonden. Volgens welk mechanisme hydrocortison werkt is nog niet precies bekend. Koldovsky, e.a.⁴⁸ bleven een jonge rat na 15 dagen voeden met een lactose bevattende voeding. Daarbij bleek, dat de β disaccharidase activiteit (lactase) dan minder snel daalt. Werd bij een rat voor de 15e dag een adrenalectomie uitgevoerd, dan begon de saccharase activiteit zich niet te ontwikkelen en de lactase activiteit daalde langzamer. Toediening van cortison of van aldosteron kon deze werking compenseren.

Blair, Yakimeti en Tuba⁴⁹, vonden bij ratten een hogere saccharase activiteit, indien met saccharose gevoede ratten werden vergeleken met koolhydraatloos gevoede ratten.

LITERATUURLIJST

1. Florey, H. W., Wright, R. D., Jennings, M. A.,
The secretions of the intestine.
Phys. Rev. 21: 36-69. (1941).
2. Starling, E. H., Recent advances in the physiology of digestion. blz. 127.
Uitg. Constable, Londen.
3. Reid, E. W., Intestinal absorption of maltose.
J. Physiol. 26: 427-435. (1901).
4. Bierry, H., Saccharose spaltende Fermente.
Bioch. Zeitschr. 44: 415-425. (1912).

5. Van Euler, H., Svandberg, O., Über Darm-Saccharase.
Zschr.f. physiol. Chem. 115: 43-67. (1921).
6. Howell, Textbook of physiology.
10 th. ed. Uitg. Saunders. 1928.
7. Cajori, F.A., The enzyme activity of dogs intestinal juice
and its relation to intestinal digestion.
Amer. J. Phys. 104: 659-668. (1953).
8. Rotstein, A., Meier, R.C., Scharff, T.G.,
Relationship of cell surface to metabolism. IX
Digestion of phosphorylated compounds by en-
zymes located on surface of intestinal cell.
Amer. J. Phys. 173: 41-46. (1953).
9. Chain, E. B., Mansferd., K. R. L., Pocchiari, F.,
The absorption of sucrose, maltose and higher
oligosaccharides from the isolated rat small
intestine.
J. Phys. 154: 39-41. (1960).
10. Newey, H., Sandford, P. A., Smyth, D. H.,
Localisation of function in the intestinal epithelial
cell in relation to carbohydrate absorption.
J. Physiol. 168: 423-434. (1963).
11. Finkelstein, R., Meyer, L. F.,
Über Ernährung magendarm kranker Kinder mit
Eiweissmilch.
Berl. Klin. Wschr. 47: 1165-1169. (1910).
12. Borgström, B., Dahlqvist, A., Lundh, G., Sjövall, J.,
Studies of intestinal digestion and absorption in
the human.
J. Clin. Invest. 36: 1521-1536. (1957).
13. Miller, D., Crane, R. K.,
The digestive function of the epithelium of the
small intestine. II. Localisation of the disaccha-
ride hydrolysis in the isolated brush border por-
tion of intestinal epithelial cells.
Biochim. Biophys. Acta 52: 293-298. (1961).
14. Dahlqvist, A., Borgström, B.,
Digestion and absorption of disaccharides in man.
Biochem. J., 81: 411-418. (1961).
15. Ugolev, A. M., Membrane (contact) digestion.
Phys. Rev. 45: 555-595. (1965).

16. Dahlqvist, A., Nordström, C.,
The distribution of disaccharidase activities in
the villi and crypts of the small intestinal mu-
cosa.
Biochem. Biophys. Acta. 113: 624-626. (1966).
17. Borgström, B., Dahlqvist, A.,
Cellular localisation, solubilization and separa-
tion of intestinal glycosidases.
Acta Chem. Scand. 12: 1997-2006. (1958).
18. Semenza, G., Auricchio, S., Rubino, A.,
Multiplicity of human intestinal disaccharidases.
I. Chromatographic separation of maltases and
of two lactases.
Biochim. Biophys. Acta. 96: 487-497. (1965).
19. Dahlqvist, A., Specificity of the human intestinal disacchari-
dases and implications for hereditary disaccha-
ride intolerance.
J. Clin. Invest. 41: 463-470. (1962).
20. Clarke, J. T., Quillian, W., Shwachman, H.,
Chronic diarrhea and failure to thrive due to
intestinal disaccharidase insufficiency.
Pediatrics 34: 807-813. (1964).
21. Semenza, G., Auricchio, S.,
Chromatographic separation of human intestinal
disaccharidases.
Biochim. Biophys. Acta. 65: 173-175. (1962).
22. Launiala, K., Perheentupa, J., Visakorpi, J., Hallman, N.,
Disaccharidases of intestinal mucosa in a patient
with sucrose intolerance.
Pediatrics 34: 615-620. (1964).
23. Veenstra, H. W., Human intestinal disaccharidases.
(Wordt gepubliceerd.)
24. Gray, G. M., Ingelfinger, F. G.,
Intestinal absorption of sucrose in man:
The site of hydrolysis and absorption.
J. Clin. Invest. 44: 390-398. (1965).
25. Auricchio, S., Rubino, A., Mürset, G.,
Intestinal glucosidase activities in the human
embryo, fetus and newborn.
Pediatrics 45: 944-954. (1965).

26. Auricchio, S., Rubino, A., Tosi, R., Semenza, G.,
Landholt, M., Kistler, H., Prader, A.,
Disaccharidase activities in human intestinal
mucosa.
Enzymologia, Biologica et clinica. 3: 193-208.
(1963).
27. Newcomer, A. D., McGill, D. B.,
Distribution of disaccharidase activity in the
small bowel of normal and lactasedeficient sub-
jects.
Gastroenterology 51: 481-488. (1966).
28. Dahlqvist, A., Rat intestinal dextranase. Localisation and
relation to the other carbohydrases of the diges-
tive tract.
Biochem. J. 86: 72-76. (1963).
29. Rubino, A., Zimbalatti, F., Auricchio, S.,
Intestinal disaccharidase activities in adult and
suckling rats.
Biochim. Biophys. Acta. 92: 305-311. (1963).
30. Dahlqvist, A., The localisation of carbohydrases in the di-
gestive tract of the pig.
Biochem. J. 78: 282-288. (1961).
31. Cajori, A., The lactase activity of the small intestinal mu-
cosa of the dog and some characteristics of in-
testinal lactase.
J. Biol. Chem. 109: 159-168. (1935).
32. Heilskov, N. S. C., Studies on animal lactase. II. Distribution
in some of the glands of the digestive tract.
Acta Physiol. Scand. 24: 84-89. (1951)
33. Larner, J., Gillispie, R. E.,
Gastrointestinal digestion of starch:
II Properties of the intestinal carbohydrases.
J. Biol. Chem. 223: 709-726. (1957).
34. Rutenburg, A. M., Rutenburg, S. H., Morris, B., Teague, R.,
Seligman, A. M.,
Histochemical demonstration of galactosidase in
the rat.
J. Histochem. Cytochem. 6: 122-129. (1958).
35. Rutenburg, A. M., Goldbarg, J. A., Rutenburg, S. H.,
Lang, R. T.,
The histochemical demonstration of d-glucosi-
dase in mammilian tissues.
J. Histochem. Cytochem. 8: 268-272. (1960).

36. Dahlqvist, A., Brun, A.,
A method for histochemical demonstration of disaccharidase activities. Application to invertase and trehalase in some animal tissues.
J.Histochem. Cytochem. 10: 294-302. (1962).
37. Doell, R. G., Rosen, G., Kretchmer, N.,
Immunochemical studies of intestinal disaccharidases during normal and precocious development.
Proc.Nat.Acad.Sci. 54: 1268-1273. (1965).
38. Doell, R. G., Kretchmer, N.,
Studies of small intestine during development. I. Distribution and activity of galactosidase.
Biochim.Biophys.Acta. 62: 353-362. (1962).
39. Crane, R. K., Hypothesis for mechanism of intestinal active transport of sugars.
Fed.Proc. 21: 891-895. (1962).
40. Kinter, W. B., Autoradiographic study of intestinal transport. Proceedings of the 12th annual conference on nephrotic syndrome.
(Editor J. Metcalf, New York).
41. Eichholz, A., Crane, R. K.,
Studies on the organisation of the brush border in intestinal epithelial cells. I. Trisdisruption of isolated hamster brush borders and density gradient separation of fractions.
J.Cell.Biol. 26: 687-691. (1965).
42. Crane, R. K., Enzymes and malabsorption: a concept of brush border membrane disease.
Gastroenterology 50: 254-262. (1966).
43. Johnson, C. F., Disaccharidase : localisation in hamster intestinal brush border.
Science 155: 1670-1672. (1967).
44. Dahlqvist, A., Lindberg, T.,
Fetal development of small intestinal disaccharidase and alkaline phosphatase activities in the human.
In: Development of metabolism as related to nutrition. Symposium Praag. Uitg. S. Karger, Basel- New York.

45. Koldovsky, O., Heringova, A., Jirsova, V., Kraml, J.,
Pelichova, H., Uher, J.,
Development of enzymes and absorption processes
in the small intestine of human fetus.
In: Aspects of praematurity and dysmaturity.
Nutricia symposium Groningen 1967. Uitg. Sten-
fert Kroese, Leiden.
46. Dahlqvist, A.,
Intestinal carbohydrases of a newborn pig.
Nature 190: 31-32. (1961).
47. Doell, R. G., Kretchmer, N.,
Intestinal invertase: Precious development of
activity after injection of hydrocortison.
Science 143:42-44. (1964).
48. Koldovsky, O., Heringova, A., Hoskova, J., Jirsova, V.,
Noack, R., Friedrich, M., Schenck, G.,
The postnatal development of enzyme activities
of the small intestine.
In: Development of metabolism as related to
nutrition. Symposium Praag. Uitg. S. Karger,
Bazel- New York.
49. Blair, D. G. R., Yakimeti, W., Tuba, J.,
Rat intestinal sucrase. II. The effects of rat
age and sex and of diet on sucrase activity.
Canad. J. Biochem. 41: 917-921. (1963).

HOOFDSTUK IV

DE AETIOLOGIE EN OORZAKEN VAN EEN GISTINGSDIARREE.

Daar wij in een darmbiopt in het bijzonder geïnteresseerd waren in de disaccharidase activiteit hebben wij ons onderzoek gedaan bij kinderen met gistingsdyspepsieën. Indien een koolhydraat in de dunne darm niet geresorbeerd wordt, dan bereikt dit de dikke darm. Een poly- of een disaccharide moet tot een monosaccharide gesplitst zijn alvorens te kunnen worden geresorbeerd. Blijft deze splitsing achterwege, dan komt het poly- of disaccharide in het colon. Door de in het colon aanwezige bacterieflora treden omzettingen van de koolhydraten op (gisting), waarbij laag moleculaire organische zuren worden gevormd. Weyers en Van de Kamer¹ (1963) vonden als belangrijkste zuren: melkzuur, azijnzuur, propionzuur en boterzuur. Door deze laag moleculaire zuren treedt irritatie op van het slijmvlies van de dikke darm, met als gevolg hyperperistaltiek. Waarschijnlijk worden als gevolg hiervan grote hoeveelheden vloeistof afgescheiden, die op zichzelf de irriterende werking weer verminderen. Ook zou een toxische werking van deze zuren op de colonwand mogelijk zijn; welke van de twee de belangrijkste is, valt nog niet uit te maken (Weyers en Van de Kamer).

In beide gevallen komt het tot een slechte resorptie van water en een versnelde peristaltiek. De in de dunne darm niet geresorbeerde koolhydraten oefenen een osmotische druk uit, wat de water resorptie tegen gaat en de neiging tot diarree doet toenemen.

In dezelfde publicatie¹ vermelden Weyers en Van de Kamer de belangrijkste oorzaken van de gistingsdiarreeën. Hieraan ontleen wij het volgende schema:

1. Indien relatief ten opzichte van de totale enzymcapaciteit een te grote hoeveelheid van een disaccharide of een polysaccharide wordt toegediend, dan zal de hydrolyse onvolledig zijn. Een deel van de koolhydraten zal de dikke darm bereiken, waardoor abnormale fermentatie optreedt. Toediening van een grote hoeveelheid monosacchariden leidt minder snel tot een gisting, daar het hier dan alleen om de absorptiecapaciteit gaat, terwijl bij de disacchariden en polysacchariden tevens de hydrolyse capaciteit een belangrijke rol speelt.
2. Indien de absorptie vanuit het darmlumen naar de cel of van de epitheelcel naar de bloedbaan onmogelijk of verminderd is, bereiken koolhydraten de dikke darm. Bij een enteritis bijvoorbeeld kan veel slijm gevormd worden, wat zich kan hechten op de darmwand, waardoor de resorptie vermindert. In geval van intestinale hypotonie is de afvoer van bloed en/of lymfe in de dunne darm gestoord. Hierdoor verloopt de resorptie vertraagd, waardoor poly- en

disacchariden het colon bereiken en gisting kan optreden.

3. Verminderd resorberend oppervlak; hierbij bestaan twee mogelijkheden: in de eerste plaats kan een deel van de dunne darm zijn uitgeschakeld, bijvoorbeeld na een darmresectie, of door een fistel tussen maag en colon. In de tweede plaats kan het resorberend oppervlak verminderd zijn door een atrofie van het darmslijmvlies, zoals dit o.a. gezien wordt bij vormen van coeliakie, tropische spruw en vormen van ernstige ondervoeding. Bij de ernstige slijmvliesatrofie hebben wij niet alleentemaken met een vermindering van het resorberend oppervlak, maar tevens met een (secundaire) deficiëntie van disaccharidasen.
4. Te snelle passage ten gevolge van hyperperistaltiek leidt eveneens tot onvoldoende absorptie. Dit wordt vaak gezien bij jonge kinderen, waarbij ten gevolge van een koortsige ziekte hyperperistaltiek optreedt. Daar vooral bij jonge kinderen de hoeveelheid koolhydraten in de voeding relatief hoog is, vinden wij hier meestal een gistingsdiarree.
5. Monosaccharide intolerantie. Een aantal patienten zijn beschreven, die glucose en galactose niet kunnen resorberen wegens een stoornis in het actieve transportmechanisme in de cel van deze monosacchariden. (Lindquist en Meeuwisse², Anderson, Kerry en Townley³, Schneider, Kinter en Stirling⁴, Laplane e.a.⁵, Linneweh, Schaumlöffel en Barthelmai⁶ en Marks, Norton en Fordtran⁷). Burke en Danks⁸ beschreven 4 patientjes, allen zuigelingen, waarbij de resorptie van glucose, galactose en fructose was gestoord. De combinatie van deze suikers is merkwaardig, daar glucose en galactose een pyranose ring bevatten en actief worden geresorbeerd, waarbij natrium een rol speelt, terwijl fructose passief wordt geresorbeerd.
6. Polysaccharide intolerantie ten gevolge van een amylase deficiëntie. Van de amylasedeficiëntie kan men op de kinderleeftijd twee vormen onderscheiden:
 - a. de primaire congenitale amylasedeficiëntie, waarbij de amylase activiteit van het duodenaal vocht sterk verlaagd tot afwezig is. In 1950 beschreef McDougall⁹ 16 patienten met dit ziektebeeld. Hierbij staat een gistingsdiarree op de voorgrond. Lowe en May¹⁰ beschreven in 1951 twee kinderen met dit ziektebeeld.
 - b. de secundaire amylasedeficiëntie ten gevolge van afwijkingen aan de pancreas. Dit gaat vrijwel altijd gepaard met een trypsine- en lipasedeficiëntie. In de meeste gevallen staat hierbij een steatorrhoe op de voorgrond. Op de kinderleeftijd komt de pancreasfibrose bij de mucoviscidosis het meeste voor.Ook is een congenitale hypoplasie van de pancreas mogelijk, waarover Bodian, Sheldon en Lightwood¹¹ in 1964 een overzichtspublikatie schreven.

LITERATUURLIJST

1. Weyers, H.A., Van de Kamer, J.M.,
Aetiology and diagnosis of fermentative
diarrhoeas.
Acta Paed.(scand.) 52 : 329-337. (1963).
2. Lindquist, B., Meeuwisse, G.W.,
Chronic diarrhea caused by monosaccharide
malabsorption.
Acta Paed.(scand.) 51 : 674-685. (1962).
3. Anderson, C.M., Kerry, K.R., Townley, R.R.W.,
Inborn defect of intestinal absorption of cer-
tain monosaccharides.
Arch.Dis.Childh. 40 : 1-6. (1965).
4. Schneider, A.J., Kinter, W.B., Stirling, C.E.,
Glucose- galactose malabsorption.
New Engl.J.Med. 274 : 305-312. (1966).
5. Laplane, R., Polonovski, C., Etienne, M., Debray, P., Lods,
J.C., Pissarro, B.,
L'intolérance aux sucres a transfert intesti-
nal actif: Ses rapports avec l'intolérance au
lactose et le syndrome coeliaque.
Arch.Franc.Ped. 19: 895-944. (1962).
6. Linneweh, F., Schaumlöffel, E., Barthelmai, W.,
Angeborene Glucose- und Galactose Malabsorp-
tion. Klin.Wschr. 43 : 405-409 (1965).
7. Marks, J.F., Norton, J.B., Fordtran, J.S.,
Glucose- Galactose Malabsorption.
J.Pediatrics, 69 : 225-228. (1966).
8. Burke, V., Danks, D.M.,
Monosaccharide malabsorption in young infants. .
Lancet 1 : 1177-1180. (1966).
9. McDougall, C., Clinical evaluation of abnormal enzyme con-
tent in the pancreatic juice of children.
Pediatrics 5 : 114-126. (1950).
10. Lowe, C.U., May, C.D.,
Selective pancreatic deficiency.
Amer.J.Dis.Children 82 : 459-464. (1951).
11. Bodian, M., Sheldon, W., Lightwood, R.,
Congenital hypoplasia of the exocrine pancreas.
Acta Paed. (Scand.) 53 : 282-293. (1964).

HOOFDSTUK V

DE PERORALE SLIJMVLIESBIOPSIE VAN DE DUNNE DARM.

Alle biopsieën werden in de Groninger Kinderkliniek uitgevoerd met het biopsie instrument, ontworpen door Crosby en Kugler¹. De Crosbycapsule, die voor kinderen wordt gebruikt, is kleiner dan die voor volwassenen.

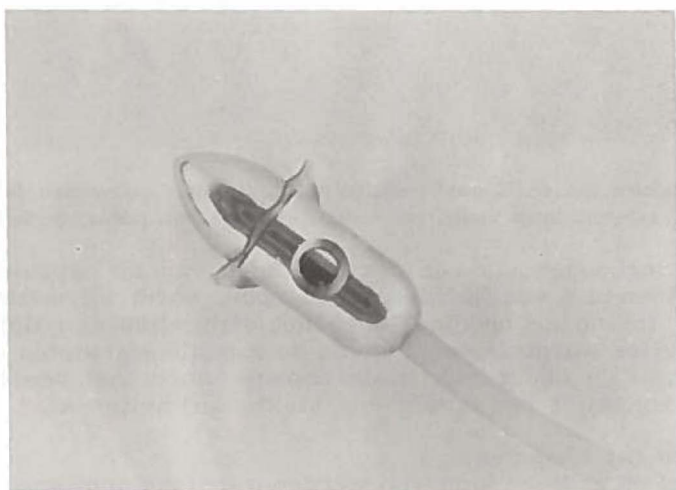


Fig.13: "Crosby" biopsiecapsule voor darmslijmvliesbiopsieën. In de ronde opening is het mesje, waarmee het slijmvlies wordt afgesneden, nog juist zichtbaar.

De door ons gebruikte capsules werden door de instrumentmaker van de Kinderkliniek vervaardigd. Twee maten zijn er in gebruik:

- a. "grote" capsule; uitwendige lengte: 17 mm, uitwendige diameter 6 mm en de ronde biopsie opening heeft een diameter van 2,2 mm.
- b. "kleine" capsule; uitwendige lengte: 13 mm, uitwendige diameter 5 mm en de ronde biopsie opening heeft een diameter van 2 mm. De kleinste capsule wordt bij zuigelingen gebruikt en bij die kinderen, waarbij de grotere capsule de pylorus niet passeerde en dus in de maag bleef liggen.

In het kort komt de werking van de capsule op het volgende neer: In de capsule bevindt zich een cilindrisch mesje, dat met een veertje wordt gespannen. De opening in de mantel van de capsule is dan geopend. Er is een dunne plastic slang (diameter

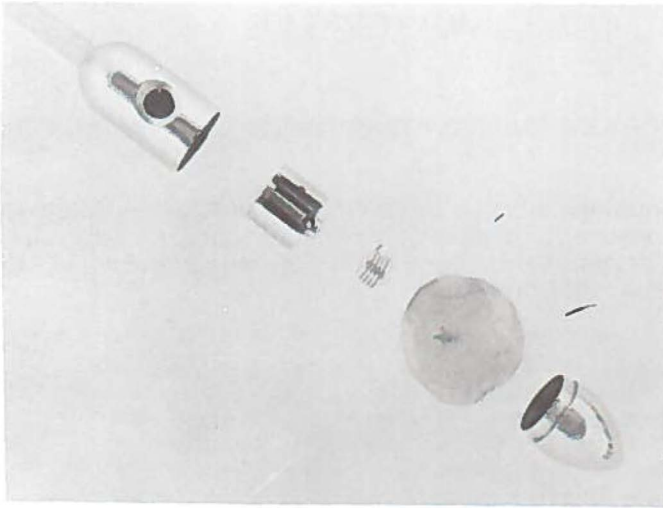


Fig. 14: Onderdelen van de "Crosby" biopsiecapsule. Van links naar rechts: de sonde, de huls, het cilindrisch mesje, het veertje, een stukje dun rubber, en de afsluitdop.

2,2 mm) verbonden aan een der uiteinden van de capsule. Door aan te zuigen met een 20 ml record spuit wordt slijmvlies aanzogen, indien de opening tegen het slijmvlies aan ligt. Door het slijmvlies wordt de opening van de capsule afgesloten en door toename van de onderdruk in de capsule wordt het veertje losgemaakt en snijdt het mesje een stukje slijmvlies af.

Werkwijze bij kinderen.

Kleuters en grotere kinderen werden minstens acht uren, voordat de capsule werd ingebracht, nuchter gehouden, opdat de maag leeg zou zijn bij het begin van het onderzoek. Zuigelingen kregen hun laatste voeding ongeveer vijf uren voor het begin van het onderzoek. Het inbrengen van de capsule lukte meestal door de kinderen de capsule te laten inslikken. Bij kinderen met een sterke braakreflex kon het inbrengen vergemakkelijkt worden door een stukje stevige plastic slang van ongeveer twintig centimeter lengte om de dunne en zeer flexibele slang te doen. Dit kon dan gemakkelijk tot in het begin van de oesophagus geschoven worden en het dunne slangetje kon door de steviger slang tot in de maag opgeschoven worden. De kinderen kregen in de daarop volgende uren een vloeibare voeding. Zuigelingen konden zonder bezwaar met hun normale flesvoeding doorgaan en geleidelijk werd de slang nog wat verder opgeschoven. De kinderen werden op hun rechter zij gelegd in de houding volgens Trendelenburg.

Als de capsule de maag is gepasseerd, loopt geel gekleurde duodenaalinhoud terug uit de slang; om dit te bevorderen werd het slangetje gevuld met water. Het kind werd vervolgens op de linker zij gelegd en na 1 tot 1½ uur werd onder doorlichting

met de beeldversterker de plaats van de capsule bepaald. Hier-toe werd een contrastvloeistof (Na Acetrizoom) door het slangetje gespoten. Indien het röntgenonderzoek waarschijnlijk maakte, dat de capsule in het laatste deel van het duodenum of het eerste deel van het jejunum was aangekomen, werd hier de biopsie verricht. Alvorens de biopsie te doen, werd de contrastvloeistof met water uit het slangetje gespoten.

Premedicatie: Kinderen vanaf de leeftijd van ongeveer 6 maanden tot ongeveer 7 jaar kregen een premedicatie van phenobarbital.

Duur van de totale procedure.

In 1965 wezen Sickinger, Fiedler, Bokermann en Emmrich² en in 1967 Pirola³ er op, dat met metoclopramide (N-diethyl-aminoethyl 2 methoxy 4 amino 5 chlorobenzamide) de peristaltiek van de maag en eerste deel van de dunne darm wordt aangezet, waarbij de pylorus geopend wordt. Deze stof wordt veelal als een anti-emeticum gebruikt en ook is het gebruik in de röntgenologie bekend. Bovenvermelde auteurs gebruikten metoclopramide als hulpmiddel om de duodenale sondage gemakkelijker te maken. In de literatuur zijn geen schadelijke effecten van metoclopramide bekend. Een enkele maal werd een lichte somnolentie beschreven. Wij gebruikten deze stof om een snellere passage van de capsule door de maag te bewerkstellingen. De gemiddelde duur van de totale procedure daalde door het gebruik van metoclopramide bij kinderen van gemiddeld 7 uur 15 minuten naar 3 uur 24 minuten.

Controle na de biopsie.

Gedurende tenminste 12 uren na de biopsie werden bij de kinderen de pols- en ademprequentie en de temperatuur regelmatig gecontroleerd.

Gedurende 24 uur na de biopsie werd de faeces op bloedverlies onderzocht.

Complicaties van de perorale slijmvliesbiopsie van de dunne darm.

In de literatuur zijn een aantal complicaties bekend van de perorale darmslijmvlies biopsie. De belangrijkste complicatie is wel de perforatie van de darmwand, waardoor een peritonitis kan ontstaan. Shackleton en Haas⁴ (1962) beschreven een fataal verlopende peritonitis door een biopsie ontstaan bij een kind met een coeliakiesyndroom. Ook Hubble⁵ vermeldt een peritonitis ten gevolge van een perforatie na een darmslijmvlies biopsie bij een kind. De opening in de capsule bleek steeds te groot te zijn, tot 3,6 mm doorsnede. Het gevaar voor deze complicatie zal afnemen, indien de opening in de capsule een kleinere diameter heeft. De diameter van de opening in onze capsules is 2,2 mm. Hieraan schrijven wij toe, dat deze complicatie door ons niet is gezien.

Niet fataal verlopende gevallen bij volwassenen en kinderen werden verder beschreven door Baker, Mercy Ignatius, Mathan,

Vaishen Chacko⁶ (1962); Gibbs, Keynes en Chir⁷ (1963); Struthers, Attwood en Kern⁸ (1963); Sheehy⁹ (1964) en Clarke¹⁰ (1964). Sheehy geeft in zijn artikel een overzicht van de tot die tijd voorgekomen complicaties. Op de eigen serie van 700 biopsieën zag hij geen perforatie. Er waren toen in de literatuur en via persoonlijke mededelingen hem 10 gevallen van een perforatie van de darmwand bekend op een totaal van 2538 biopsieën. Partin en Schubert¹¹ waarschuwden voor de mogelijkheid van perforatie bij kinderen beneden 12 maanden of beneden een gewicht van 10 kg. Zij zagen daarbij 6 maal een perforatie op een totaal van 83 biopsieën. De opening in de capsule, die deze onderzoekers gebruikten, bedroeg 3 mm. De tweede beschreven complicatie is de bloeding van het darmslijmvlies. Sheehy zag deze complicatie één maal op 700 biopsieën. Ook in de literatuur is deze complicatie zelden vermeld, terwijl er in onze Kinderkliniek geen geval van bekend is. Faecesonderzoek op bloedverlies was steeds negatief.

Indien het mesje de mucosa niet volledig doorsnijdt, blijft de capsule aan de darmwand vastzitten. Cox¹² beschreef deze complicatie bij een patiënte met een ileitis regionalis van Crohn. De capsule was niet te verwijderen, zodat na 4 maanden een laparotomie moest worden uitgevoerd. Op het materiaal van Sheehy⁹ werd deze complicatie twee maal gezien; de capsule was echter na enige tijd wel te verwijderen. Ook Hubble⁵ (1963) vermeldt deze complicatie. Om deze complicatie te voorkomen is een zorgvuldige controle van het cilindrisch mesje noodzakelijk. Ook de kracht van het veertje, dat het mesje in beweging brengt, kan een rol spelen.

Bij kinderen lijken de risico's van deze ingreep bij gebruik van de juiste capsules niet groter te zijn dan bij volwassenen.

"Post biopsy fever". Baker c. s. vermeldde in hun serie van 180 biopsieën 11 patienten die 3 tot 6 uur na de biopsie koorts kregen tot 40° C. Klinisch onderzoek wees geen oorzaak voor de koorts aan en de temperatuur daalde spontaan na 4 tot 8 uur na het begin van de koorts. Bij onze patienten werd nooit een temperatuur boven 38° C. waargenomen. Op een totaal van ongeveer 250 dunne darmslijmvlies biopsieën werden in de Kinderkliniek geen van bovenvermelde complicaties waargenomen.

LITERATUURLIJST

1. Crosby, W.H., Kugler, H.W.,
Intraluminal biopsy of the small intestine.
The intestinal biopsy capsule.
Amer. J.Digest.Dis. 2 : 236-241. (1957).
2. Sickinger, K., Fiedler, E., Bokermann, M., Emmrich, J.,
Erleichterung der Duodenal- und Jejunalsondierung mit einem Modificator der Magen- und Duodenal Peristaltik (Metoclopramide).
Mediz.Klinik 51 : 2056-2057. (1965).
3. Pirola, R.C., Rapid duodenal intubation with Metoclopramid.
New Series 12 : 913-915. (1967).
4. Shackleton, J., Haas, L.,
Fatal peritonitis after jejunal biopsy with the Crosbycapsule.
Lancet 2 : 989-990. (1962).
5. Hubble, D.V., Diagnosis and management of coeliac disease in childhood.
Brit.Med.J. 2 : 701-706. (1963).
6. Baker, S.J., Mercy Ignatius, Mathan, V.I., Vaish, S.K., Chacko, C.C.,
Intestinal biopsy in tropical sprue.
In: Intestinal biopsy. Ciba foundation study group no. 14 (1962).
7. Gibbs, D.D., Keynes, W.M., Chir, M.,
Perforation of a duodenal diverticulum by peroral suction biopsy.
Gastroenterology 44 : 685-688. (1963).
8. Struthers, J.E., Attwood, W. Kern, F.,
Peritonitis after jejunal biopsy with the Crosbycapsule.
Lancet 1 : 447. (1963).
9. Sheehy, T.W., Intestinal biopsy.
Lancet 1 : 958-961. (1964).
10. Clarke, S.W., Jejunal perforation with the Crosbycapsule.
Lancet 2 : 727-728. (1964).
11. Partin, J.C., Schubert, W.K.,
Precautionary note on the use of the intestinal biopsy capsule in infants and emaciated children.
New.Engl.J.Med. 274: 94-95. (1966).

12. Cox, A.G., An unusual complication of peroral biopsy of the small intestine.
Brit. J. Surg. 49 : 606-608 (1962).

HOOFDSTUK VI

ONDERZOEK VAN HET DARMSLIJMVLIESBIOPT MET BEHULP
VAN DE PREPAREERMICROSCOOP EN DE LICHTMICROSCOOP.

Elk biopt wordt direkt na het verrichten van de biopsie bij matige vergroting (120 maal) in de prepareermicroscoop bekeken. Men krijgt een beeld, waarbij in een fraai overzicht het relief van het biopt goed te beoordelen is. Daarna wordt het biopt gefixeerd in een 5% oplossing van formaline en er worden histologische coupes vervaardigd.

Een enkel woord moet worden gewijd aan de beelden, die op deze wijze gezien worden.



Fig.15: Normale vlokpatroon van eenbiopt uit het duodenumslimvlies.(Praepareermicroscoop).

I. Normaal beeld.

- a. Prepareermicroscopie. Het oppervlak van de mucosa van de dunne darm bestaat uit uitstulpingen, de z.g. villi. In het jejunum en ileum zijn de villi vingervormig. In het duodenum zijn de villi plomper en breder (Ham en Leeson)¹. In het verse biopt is de centrale vene fraai te zien en bij een iets sterkere vergroting is soms het subepithe-

liaal gelegen capillair netwerk te zien. In de gebruikte fixatievloeistof verbleekt dit vaatpatroon echter snel. Tussen de villi liggen de crypten, die evenwel onzichtbaar zijn met deze techniek.

In het normale beeld wordt een vrij grote variatie gezien: naast vingervormige vlokken komen veelal bladvormige vlokken voor, die aan de top met elkaar verbonden kunnen zijn. Volgens Ten Thije² (1963) zijn dit overgangen naar het z.g. richelpatroon, zoals dit gezien wordt bij de partiële vlokatrofie.

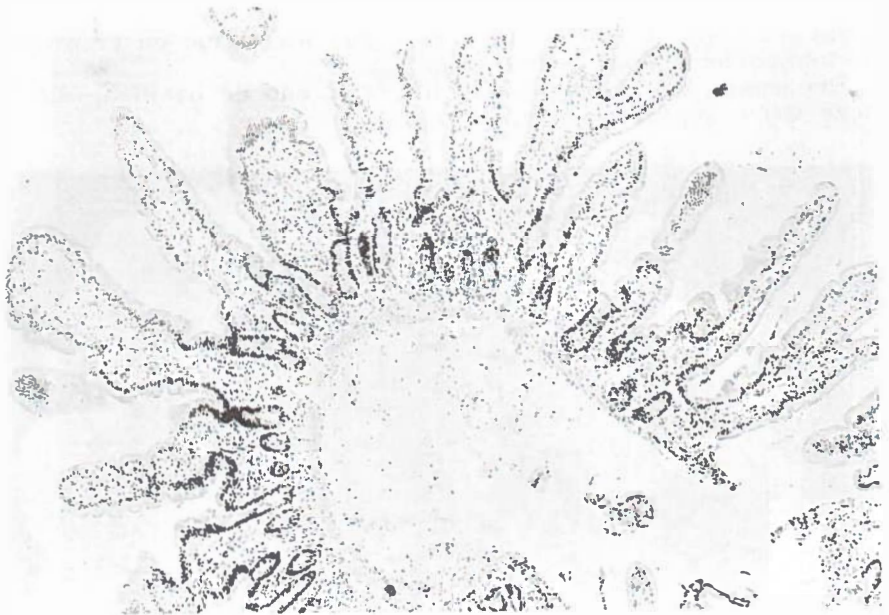


Fig. 16: Histologisch beeld van een normale jejunumbiopsie.

- b. Lichtmicroscopie. In de histologische coupe zijn de villi en de crypten meestal goed te overzien. De villi zijn bekleed met hoog cilindrisch epitheel. In de epitheelcellen zijn de kernen basaal gelegen en regelmatig gerangschikt. Het naar het lumen gekeerde deel van de epitheelcel is bezet met de z.g. borstelzoom, die bestaat uit dicht opeenvolgende cilindrische uitstulpingen, de microvilli. Deze zijn in de coupe echter niet te onderscheiden. Tussen de epitheelcellen vallen de slijmproducerende Gobletcellen op. Op de Gobletcellen worden geen microvilli aangetroffen.
- Ook in de crypten bestaat het oppervlak uit cilindrisch epitheel. In het bovenste één derde deel van de crypte zijn vaak kerndelingen te zien. Vanuit dit gebied vindt de

vernieuwing van het epitheel plaats, naar de villi en naar de crypten. Op de bodem van de crypten zijn de Paneth-cellen en soms Argentafinecellen zichtbaar, waarvan de functie nog niet duidelijk is.

In het stroma van de villi en crypten wordt bindweefsel en een enkel glad spiervezeltje gezien. De vaatjes (centrale vene, arteriole en lymfevaatjes) zijn vaak moeilijk te onderscheiden. In het normale stroma kunnen we vaak enkele lymfocyten, een aantal plasmacellen, eosinophile granulocyten en enkele macrophagen aantreffen.

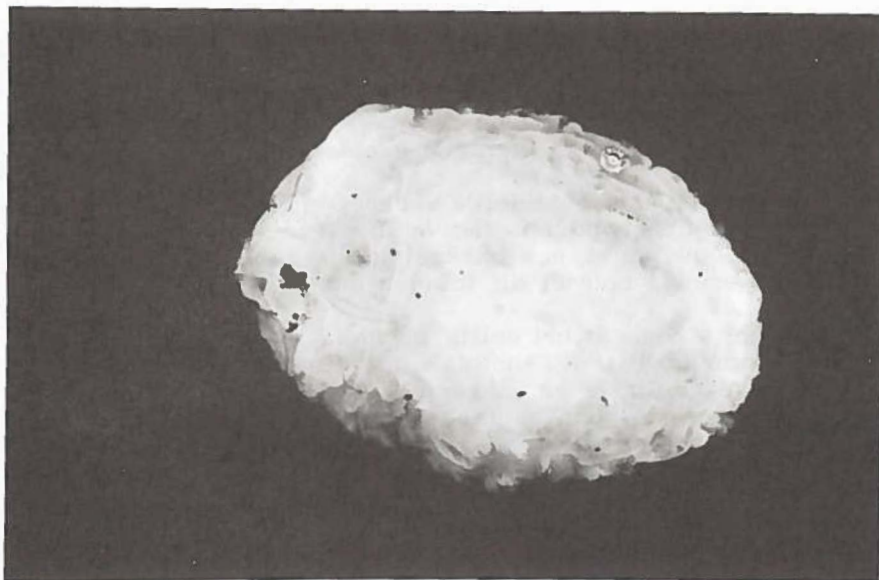


Fig.17: Subtotale vlokatrofie. (Prepareermicroscop).

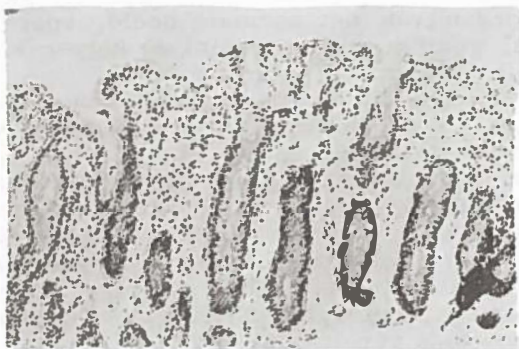


Fig.18: Histologisch beeld van de subtotale vlokatrofie.

II. Afwijkend beeld.

In de literatuur heeft de indeling volgens Shiner en Doniach³ (1960) algemeen ingang gevonden. (Andere indelingen werden gegeven door Fone, Cooke, Meynell, Brewer, Harris en Cox⁴ (1960) of in "graden" door Anderson⁵ (1960) en Girdwood, Delamore en Williams⁶ (1961).)

1. De subtotale vlokatrofie.

a. Prepareermicroscopie. De villi zijn hierbij groten-deels verdwenen. Het slijmvliesoppervlak is dan vlak of hobbelig. Veelal zijn de uitmondingen van de crypten te zien. Het oppervlak kan ook ondiepe groeven vertonen. Soms zijn onregelmatig verlopende bloedvaatjes zichtbaar.

b. Lichtmicroscopie. Ook in de histologische coupe zijn bij de subtotale vlokatrofie geen villi te zien. Het epitheel aan de oppervlakte is laag cilindrisch of kubisch, met een onregelmatige kernrangschikking. De borstelzoom is over min of meer grote gedeelten afwezig of versmald.

De cryptelaag is duidelijk verbreed (Ten Thije,² 1963). Ook in de crypten is het epitheel veelal onregelmatig van bouw, met een onregelmatige rangschikking van de kernen, hoewel dit minder duidelijk is dan aan de villi.

In het stroma is het cellig infiltraat vrijwel altijd toegenomen. Bij de subtotale atrofie, zoals beschreven bij de coeliakie en inheemse spruw, is er veelal een toename van het aantal eosinophile granulocyten en plasmacellen; bij de min of meer ernstige vormen van atrofie, beschreven ten gevolge van een "enteritis" worden meer lymfocyten en granulocyten gezien.

2. De partiële vlokatrofie.

a. Prepareermicroscopie. Tussen het "normale beeld" en de subtotale vlokatrofie bestaan overgangen, waarbij de villi korter en breder zijn. De toppen van de villi lijken deels aan elkaar vergroeid. Op deze wijze ontstaat het z.g. "richelpatroon" ("Ridges", Shiner). Dit beeld kan in lichte graden soms moeilijk gedifferentieerd worden van het normale beeld, vooral in het duodenum, waar de villi normaal al korter en breder zijn dan in jejunum of ileum.

b. Lichtmicroscopie. In de histologische coupe is meestal duidelijk te zien, dat de vlokken verkort en verbreed zijn, hoewel de richting, waarin de vlok wordt getroffen uiteraard van belang is. De epitheelcellen zijn minder regelmatig gerangschikt, wat ook gezien wordt aan de kernen in de epitheelcellen. De borstelzoom is meestal wel aanwezig, maar lijkt versmald. Het cellig infiltraat is in het algemeen toegenomen, vooral worden meer lymfocyten en leucocyten gezien. Soms zijn de genoemde vergroeiingen aan de top van de villi

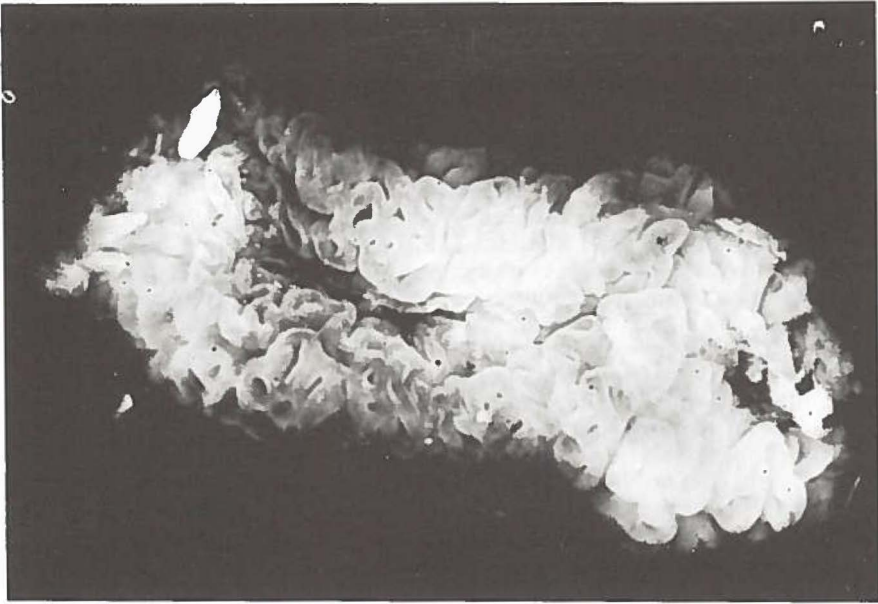


Fig.19: Partiële vlokatrofie. (prepareermicroscop).

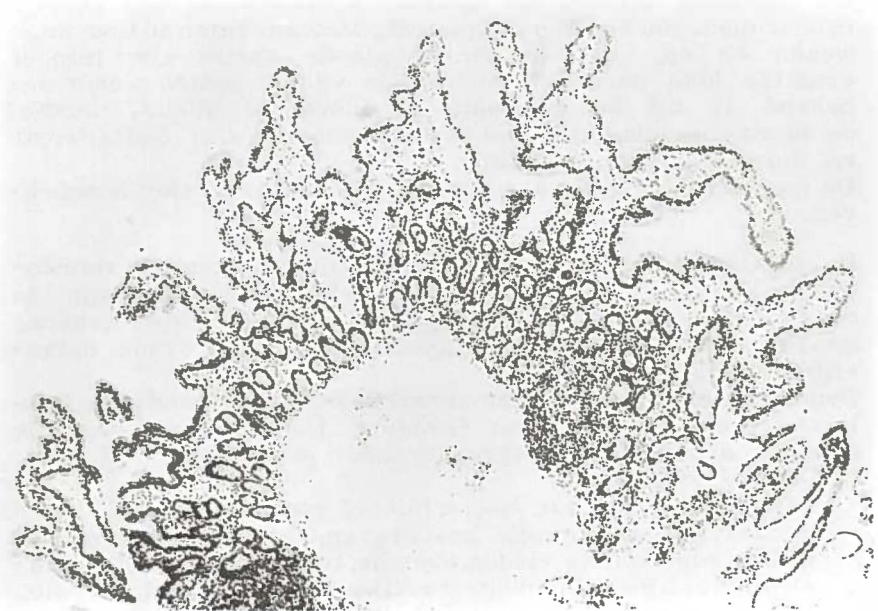


Fig.20: Histologisch beeld van de partiële vlokatrofie.

zichtbaar.

Het lijkt waarschijnlijk, dat er vloeiende overgangen bestaan tussen deze vormen van atrofie en het normale beeld.

Aandoeningen, waarbij vormen van darmslijmvlies atrofie voorkomen.

1. De coeliakie (Ziekte van Gee-Herter), zoals deze op de kindereleeftijd voorkomt. Miller⁷ (1921) en Thaysen⁸ (1932) meenden aanvankelijk, dat deze ernstige veranderingen van het slijmvlies van de dunne darm geweten moesten worden aan postmortaal opgetreden autolysis. Pas in 1954 beschreef Paully⁹ de morfologische veranderingen van het dunne darmslijmvlies uit materiaal, dat per operatie werd verkregen. Nadat het mogelijk geworden was, perorale darmslijmvlies biopsiën te verrichten, is nog vele malen in de literatuur de morfologie van de mucosa beschreven bij de coeliakie (Sakula en Shiner¹⁰, 1957; Doniach en Shiner¹¹, 1957; Bolt, Pollard en Standaert¹², 1958; Rubin, Brandborg, Phelps en Taylor¹³, 1960; Fone en medewerkers⁴, 1960; Anderson en Townley¹⁴, 1962).
2. De "inheemse" spruw, zoals deze bij volwassenen voorkomt, die gunstig reageert op een glutenvrij dieet en dus het pendant is van de coeliakie op de kindereleeftijd (o.a. Fone en medewerkers⁴, 1960; Holmes, Hourihane en Booth¹⁵, 1961; Booth, Holmes, Stewart en Brackenbury¹⁶, 1962; Ten Thije², 1963.)
3. De tropische spruw, die optreedt tijdens of na een verblijf in de tropen. Baker, Mercy Ignatius, Mathan, Vaishen Chacko¹⁷ wezen er op, dat bij de tropische spruw een minder ernstige (dus partiële) vlokatrofie vaker gezien wordt dan bekend is bij de coeliakie of inheemse spruw, hoewel de subtotale vlokatrofie wel kan voorkomen (o.a. Butterworth en Perez-Santiago¹⁸, 1958).
De tropische spruw is als zodanig bij kinderen niet beschreven.

De hierboven beschreven ziekten zijn de meest voorkomende oorzaken van een ernstige vlokatrofie. Er zijn in de literatuur echter nog een groot aantal ziekten bekend, waarbij meer of minder ernstige atrofie van het dunne darmslijmvlies is beschreven.

Overzichtartikelen hierover verschenen van de hand van Colins¹⁹ (1965) en Rubin en Dobbins²⁰ (1965). Enkele van de meest voorkomende worden hieronder genoemd:

1. "Enteritiden".

Bij een enteritis van bacteriële of virale oorsprong werd de partiële vlokatrofie beschreven. In de literatuur zijn weinig gegevens te vinden over de toestand van het darmslijmvlies bij een incidentele rottings- of gistingsdyspepsie. Iets meer is bekend over het optreden van morfologische afwijkingen van het darmslijmvlies bij jonge kinderen met een infectieuze diarree. (Sunshine en Kretchmer²¹ (1964);

Burke, Kerry en Anderson,²² (1965). Ook bij parasitaire aandoeningen, zoals een infectie met lamblia, zijn coeliakieachtige beelden bekend (Cortner²³ (1959), Durand en Lamedica,²⁴ 1962, Holzel,²⁵ 1965), berustend op een subtotale tot partiële atrofie van de mucosa van de dunne darm. Bij het klinisch beeld kan de steatorrhoe of diarree ten gevolge van een disaccharidase deficiëntie op de voorgrond staan. Enkele meldingen van atrofie van de mucosa van de dunne darm werden in de literatuur gevonden bij de ileitis regionalis (Crohn) en in de omgeving van een duodenum ulcus.

2. Anaemie.

Cameron, Astley, Hallowell, Brawson, Miller, French en Hubble,²⁶ 1962; Townley, Cass en Anderson,²⁷ 1964; Naiman, Oski, Diamond, Vawter en Shwachman²⁸, 1964 beschreven een partiële vlokatrofie bij een ijzergebreksanaemie, Veeger, Ten Thijs, Hellemans, Mandema en Nieweg,²⁹ 1965 beschreven een "spruwsyndroom", gepaard gaande met een megaloblastaire anaemie ten gevolge van folinezuur deficiëntie bij volwassenen. Op het parenteraal toedienen van folinezuur herstelde de darmfunctie zich en ook het slijmvlies van de dunne darm, dat voor de behandeling het beeld van de subtotale vlokatrofie vertoonde. Dit beeld is op de kinderleeftijd nog niet beschreven.

3. Deficienties.

Bij ernstige ondervoeding op de kinderleeftijd is een meer of minder ernstige vlokatrofie beschreven (o.a. Burman,³⁰ 1965 en Stanfield, Hutt en Tunnicliffe³¹ (1965), Cook en Lee³², 1966. Deze laatste auteurs beschreven tevens het herstel van het slijmvlies na de behandeling van de ondervoeding. Ook bij vitamine deficiënties (o.a. beri-beri) kan een ernstige atrofie optreden.

4. Collageenziekten.

Siurala, Julkonen, Toivonen, Pelkonen, Saxen en Pitkänen³³ (1965) vermeldten bij verschillende collageenziekten ernstige vormen van subtotale vlokatrofie van het slijmvlies van de dunne darm.

5. Bestraling.

Na röntgenbestraling kan een min of meer ernstige vlokatrofie gevonden worden, hoewel dit op de kinderleeftijd nog niet is beschreven.

LITERATUURLIJST

1. Ham, A.W., Leeson, T.S.,
Histology. (4e ed. 1961)
Uitg. Lippincott company, Philadelphia, U.S.A.

2. Ten Thijs, O. J., Darmslijmvlies en spruw.
Proefschrift Groningen 1963.
Uitg. van Denderen, Groningen.
3. Shiner, M., Doniach, I.,
Histopathological studies in steatorrhoea.
Gastroenterology 38: 419-440. (1960).
4. Fone, D. J., Cooke, W. T., Meynall, M. J., Brewer, D. B., Harris, E. L., Cox, E. V.
Jejunal biopsy in adult coeliac disease and allied disorders.
Lancet 1 : 933-939. (1960).
5. Anderson, C. M.,
Histological changes in the duodenal mucosa in coeliac disease. Reverseability during treatment with a wheat gluten free diet.
Arch. Dis. Childh. 35: 419-427. (1960).
6. Girdwood, R. H., Delamore I. W., Williams, A. W.,
Jejunal biopsy in malabsorptive disease in the adult.
Brit. Med. J. 1 : 319-323. (1961).
7. Miller, R., A fatal case of coeliac infantilism with comments on the morbid anatomy of coeliac disease.
Lancet 1 : 743-746. (1921).
8. Thaysen, T. E. H.,
Nontropical sprue: A study of idiopathic steatorrhoea.
Uitg. Levin en Munksgaard, Kopenhagen. 1932.
9. Pauly, J. W., Observations on the aetiology of idiopathic steatorrhoea: Jejunal and lymph node biopsies.
Brit. Med. J. 2 : 1318-1321. (1954).
10. Sakula, J., Shiner, M.,
Coeliac disease with atrophy of the small intestinal mucosa.
Lancet 2: 876-877. (1957).
11. Doniach, I., Shiner, M.,
Duodenal and jejunal biopsies.
Gastroenterology 33: 71-86. (1957).
12. Bolt, R. J., Pollard, H. M., Standaert, L.,
Transoral small-bowel biopsy as an aid in the diagnosis of malabsorption states.
New Engl. J. Med. 259 : 32-34. (1958).

13. Rubin, C. E., Brandborg, L. L., Phelps, P. C., Taylor, H. C.,
Studies on celiac disease. I. The apparant identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and ideopathic sprue.
Gastroenterology 38 : 28-49. (1960).
14. Anderson, C. M., Townley, R. R. W.,
The effects of a gluten free diet on intestinal histology in coeliac disease.
In: Intestinal biopsy. Ciba foundation study group no 14. (1962).
15. Holmes, R., Hourihane, D. O. B', Booth, C. C.,
Dissecting microscope appaerences of jejunal biopsy specimens from patients with ideopathic steatorrhoea.
Lancet 1 : 81-83. (1961).
16. Booth, C. C., Stewart, J. S., Holmes, R., Brackenbury, W.,
Dissecting microscope appaerences of intestinal mucosa.
In: Intestinal biopsy. Ciba foundation study group no 14. (1962).
17. Baker, S. J., Mercy Ignatius, Mathan, V. I, Vaish, S. K., Chacko, C. C.,
Intestinal biopsy in tropical sprue.
In: Intestinal biopsy. Ciba foundation study group no 14. (1962).
18. Butterworth, C. E., Perez-Santiago, E.,
Jejunal biopsies in sprue.
Ann. Intern. Med. 48 : 8-29. (1958).
19. Collins, J. R., Small intestinal mucosal damage with villous atrophy.
Amer. J. Clin. Pathol. 44 : 36-44. (1965).
20. Rubin, C. E , Dobbins, W. O.,
Peroral biopsy of the small intestine. A review of its diagnostic usefulness.
Gastroenterology 49 : 676-697. (1965)
21. Sunshine, P., Kretchmer, N.,
Studies of the small intestine during development
III Infantile diarrhea associated with intolerance to disaccharides.
Pediatrics 34 : 38-50. (1964).

22. Burke, V., Kerry, K.R., Anderson, C.M.,
The relationship of dietary lactose to refractory
diarrhoea in infancy.
Aust. Paed. J. 1 : 147-160. (1965).
23. Cortner, J.A., Giardiasis, a cause of celiac syndrome.
Am. J. Dis. Childh. 98 : 311-316. (1959).
24. Durand, P., Lamedica, G.M.,
Disaccharide intolerance.
Helv. Paed. Acta. 17 : 395-410. (1962).
25. Holzel, A., Development of intestinal enzyme systems and
its relation to diarrhea.
Ped. Clin. North America 12 : 635-654. (1965).
26. Cameron, A.H., Astley, R., Hallowell, M., Rawson, A.B.,
Miller, G.C., French, J.M., Hubble, D.V.,
Duodeno-jejunal biopsy in the investigation of
children with coeliac disease.
Quart. J. Med. 31 : 125-140. (1962).
27. Townley, R.R.W., Cass, M.H., Anderson, C.M.,
Small intestinal mucosal patterns of coeliac di-
sease and ideopathic steatorrhoea seen in other
situations.
Gut 5 : 51-55. (1964).
28. Naiman, J.L., Oski, F.A., Diamond, L.K., Vawter, G.F.,
Shwachman, H.,
The gastrointestinal effects of iron deficiency
anaemia.
Pediatrics 33 : 83-99. (1964).
29. Veeger, W., Ten Thije, O.J., Hellemans, N., Mandema, E.,
Nieweg, O.H.,
Sprue with a characteristic lesion of the small
intestine associated with folic acid deficiency.
Acta Med. Scand. 177 : 493-502. (1965).
30. Burman, D., The jejunal mucosa in kwashiorkor.
Arch. Dis. Childh. 40 : 526-531. (1965).
31. Stanfield, J.P., Hut, M.S.R., Tunnicliffe, R.,
Intestinal biopsy in kwashiorkor.
Lancet 2 : 519-523. (1965).
32. Cook, G.C., Lee, F.D., The jejunum after kwashiorkor.
Lancet 2 : 1263-1267. (1966).

33. Siurala, M. , Julkunen, H. , Toivonen, S. , Pelkonen, R. , Saxen, E. , Pitkänen, E. ,
Digestive tract in collagen diseases.
Acta Med.Scand. 178 : 13-25. (1965).

HOOFDSTUK VII

§1. *Laboratoriumonderzoek en methodiek bij patienten met een disaccharide intolerantie.*

1. Perorale belastingsproeven.

Indien men in een diarreevrije periode de patient suikers toedient, die niet geresorbeerd worden, dan treedt na 4-8 uur een waterdunne diarree op.

Dient men een suiker toe, die niet wordt geresorbeerd, dan vindt geen stijging van het reducerend vermogen van het bloed plaats. Dit zal tot uiting komen, indien men een glucose belastingsproef doet, gevolgd door een belasting met disacchariden. Holzel¹ beschreef als eerste de disaccharide belastingsproeven. De glucosebelasting dient om na te gaan of de resorptie van monosacchariden normaal is. De resorptie is hier de enige factor, terwijl de disacchariden eerst gesplitst en daarna geresorbeerd worden.

De belastingsproeven met mono- en disacchariden worden beïnvloed door:

- a. dosering. In de Kinderkliniek werd de belastingscurve gemaakt na toediening van 2-3 gram van een mono- of disaccharide per kg. lichaamsgewicht, met een maximum van 50 gram, in een 10% oplossing in water.
- b. absorptiesnelheid, die afhangt van:
 1. de snelheid, waarmee de maagontlediging plaats vindt;
 2. de hydrolyse capaciteit en snelheid in de dunne darm;
 3. de absorptiesnelheid in de cel en in de circulatie.
- c. glycogenolyse.
- d. glyconeogenese.

Om er voor te zorgen, dat er een voldoende hoeveelheid glycogeen in de lever aanwezig is, moet gedurende 3-5 dagen een dieet gegeven worden, dat voldoende koolhydraten bevat. Uitvoering: In de Kinderkliniek werden de patientjes gedurende acht uren, voorafgaande aan de belastingstest, nuchter gehouden. Bloed voor glucosebepalingen werd afgenomen, nuchter en na 15, 30, 60, 90, 120, 180 en 240 minuten na toediening van de mono- of disaccharide oplossing. Een stijging van tenminste 40 mg%, uitgedrukt als glucose in het bloed, bij een disaccharide belastingsproef wijst op een normale hydrolyse en resorptie. Wordt een stijging van 20 mg% of minder gevonden, bij een normale glucosebelastingscurve, dan is het waarschijnlijk dat de hydrolyse van het disaccharide gestoord is. De glucose bepalingen in het bloed werden verricht volgens de methode van Hagedorn-Jensen².

Bij de zetmeelbelastingsproef spelen meer factoren een rol dan bij de disaccharide belastingsproef, namelijk de split-

sing van zetmeel in maltose, maltotriose en dextrinen, de splitsing van deze stoffen in monosacchariden en de resorptie daarvan in de dunne darm. Zo wordt dus een indruk verkregen over de amylase-, maltase- en 1-6 α glucosidase activiteit. De zetmeel belastingsproef werd uitgevoerd volgens de methode aangegeven door Althausen³.

2. Faeces onderzoek.

De diarree bij patienten met koolhydraat resorptiestoornissen ontstaat door gisting en heeft een typische zure geur. De faeces is waterig en dikwijls schuimend. De hoeveelheid faeces en vocht, per anum verloren is toegenomen. (De normale hoeveelheid faeces is voor een zuigeling, die borstvoeding krijgt 20-30 gram per dag en voor zuigelingen, die een koemelkvoeding krijgen 40-50 gram per dag. Een normale kleuter produceert 70-100 gram faeces per dag.) De zuurgraad van de faeces is bij deze patienten in het algemeen laag. De normale zuurgraad van faeces is ongeveer neutraal (pH 7). Bij een gistingsdiarree kan de pH dalen van 7 tot 4,5 à 6. De pH is niet volledig betrouwbaar, daar soms een alkalische pH gevonden wordt, terwijl toch een gistingsdyspepsie bestaat. (Goiffon⁴).

Hiervoor kan een drieledige verklaring worden gegeven:

1. Door de versnelde darmpassage zal ook de resorptie van eiwitten niet optimaal zijn, waardoor in het colon rotting, gepaard gaande met ammoniakvorming, kan optreden.

2. Bij een atrofisch darmslijmvlies, dat het gevolg kan zijn van een enteritis, kan via de darmwand verlies van eiwitten optreden, naar het lumen van de darm. Hierdoor is in het colon rotting mogelijk.

3. Ook de resorptie van monoglyceriden en vetzuren, (zijnde de afbraakprodukten van triglyceriden), kan door de versnelde darmpassage verminderd zijn, waardoor, indien er veel calciumionen aanwezig zijn, alkalische zepen gevormd kunnen worden.

Wordt echter een pH van 6 of lager gevonden, dan wijst dit met zekerheid op gisting. Deze lage zuurgraad van de faeces ontstaat, doordat de koolhydraten, die de dikke darm bereiken, omgezet worden door de intestinale flora in laagmoleculaire organische zuren. Goiffon en Nepveux⁵ bepaalden het totaal van deze zuren, doch vonden daarin bij kinderen zonder diarree een zo grote spreiding, dat er geen significante verschillen bestonden, vergeleken met kinderen met een gistingsdiarree. Weyers en Van de Kamer⁶ bepaalden de hoeveelheid van diverse laagmoleculaire zuren afzonderlijk en kwamen tot de conclusie, dat de hoeveelheid melkzuur een betrouwbaar criterium is of er al dan niet gisting is opgetreden. De melkzuuruitscheiding bedraagt normaal maximaal 30 mg%. Waarden boven 50 mg% wijzen op gisting. In de Kinderkliniek werd de melkzuuruitscheiding bepaald met behulp van de "Boehringer" reagentia, waarmee alleen de hoeveelheid l-melkzuur wordt bepaald. Weyers en Van de Kamer toonden aan, dat het d-melkzuur niet in de faeces voorkomt. Men mag het

bestaan van een disaccharide intolerantie aannemen, zodra er een duidelijk verband is aangetoond tussen de hoeveelheid van een disaccharide in de voeding en de verhoogde melkzuuruitscheiding.

Bij patienten met een disaccharide intolerantie laten zich bovendien met behulp van dunne laag chromatografie het disaccharide en de monosacchariden, waaruit dit disaccharide is opgebouwd, in de faeces aantonen. De koolhydraten in de faeces werden in het laboratorium van de Kinderkliniek bepaald volgens de methode van Stahl⁸.

Bacteriologisch onderzoek van de faeces.

Als er een gistingsdiarree bestaat, verandert de bacterieflora in de dikke darm en dus van de faeces. Weyers, Van de Kamer, Dicke en IJsseling⁹ publiceerden bij een patient met een saccharose intolerantie de resultaten van het bacteriologisch onderzoek van de faeces: er is een toename van zowel de aerobe als de anaerobe flora. De aerobe proteolytische bacteriën en de enterobacteriaceae zijn in aantal verminderd, terwijl er een toename is van streptococcus faecalis en de bifidobacteriaceae bifidum.

Deze verschillen zijn tot nu toe diagnostisch van weinig waarde gebleken.

3. Urine onderzoek.

Van het niet gehydrolyseerde disaccharide kan een klein deel, waarschijnlijk passief, geresorbeerd worden. Daar er voor disacchariden in de niertubulus geen terugresorptie mogelijk is, wordt het disaccharide met de urine uitgescheiden.

De suikeruitscheiding in de urine werd in het laboratorium van de Kinderkliniek kwalitatief bepaald door middel van dunne laag chromatografie volgens Stahl⁸.

Bij patienten, waarbij een atrofie bestaat van het slijmvlies van de dunne darm, wordt vaak een lactosurie beschreven. Zo werd een lactosurie beschreven bij patienten met een coeliakie (o.a. Grybosky e.a.¹⁰, 1962 en Weser en Sleisenger¹¹, 1966). Ook tijdens een acute gastroenteritis werd een lactosurie beschreven. Bij 30-40% van de 'a terme' geborenen, en bij 50-60% van de prematuur geboren kinderen werd een lactosurie gevonden, die samenhangt met de voeding van het kind (Woelf en Norman¹², 1957; Bickel¹³, 1961). Haworth¹⁴ vond echter geen duidelijk verschil in lactose uitscheiding tussen prematuur en 'a terme' geboren kinderen. De lactose uitscheiding in de urine bleek afhankelijk te zijn van de hoeveelheid lactose, dat werd toegediend.

4. Radiologisch onderzoek.

Laws en Neale¹⁵ gaven aan 5 patienten met een bewezen lactase deficiëntie een bariumsulfaatsuspensie, waaraan 25 gram lactose werd toegevoegd en aan 3 patienten met een saccharase deficiëntie dezelfde suspensie met 25 gram saccharose. Indien met regelmatige tussenpozen een röntgenfoto werd gemaakt, werden in tegenstelling tot een controlegroep afwijkingen gezien: de dunne darm was uitgezet, de peristaltiek

toegenomen en de contrastvloeistof bereikte het coecum in ongeveer 40 minuten. Deze onderzoeksmethode kan een hulpmiddel zijn bij het stellen van de diagnose disaccharidase deficiëntie, doch men kan hiermee moeilijk een onderscheid maken tussen een primaire en een secundaire deficiëntie.

§2. *Disaccharidase activiteitsbepalingen.*

De disaccharidase activiteit werd bepaald volgens de methode, die oorspronkelijk is aangegeven door Dahlqvist¹⁶ (1962),¹⁷ (1964) en die door Auricchio, Tosi, Semenza, Landholt, Kistler en Prader¹⁸ (1963) op enkele punten werd gewijzigd. In de Kinderkliniek was de uitvoering als volgt: het biopt werd direkt, nadat de biopsie was verricht, onder de prepareermicroscoop bekeken; direct daarna werd het biopt gewogen en verpakt in parafilm om uitdroging te voorkomen; het biopt werd bewaard bij -20°C. om daarna enzymonderzoek te ondergaan. Wij konden aantonen, dat geen enzymactiviteit verloren ging, indien het biopt op deze wijze langdurig (tot enkele maanden) bewaard werd, door met tussenpozen van enkele weken de disaccharidase activiteit te bepalen.

Indien onder de prepareermicroscoop een abnormale structuur werd gezien, werd, indien hiervoor aanleiding bestond, enige tijd later de biopsie herhaald voor nader histologisch onderzoek.

De mucosa werd gehomogeniseerd in een "glasshomogenizer" volgens Potter-Elvehjem. Dit werd verricht in een omgeving, die op 4°C word gehouden. Het homogeniseren vond plaats in een 0,9% NaCl oplossing. Wij pasten de volgende verdunnings-schema's toe, afhankelijk van het gewicht van het biopt:

1. Gewicht van het biopt tot 3 mg: gehomogeniseerd in 0,6 ml 0,9% NaCl oplossing, waaruit wordt bepaald de activiteit van lactase, saccharase, maltase en isomaltase en eventueel van palatinase en het eiwitgehalte van de oplossing.
2. Gewicht van het biopt 3-6 mg: gehomogeniseerd in 0,6 ml 0,9% NaCl oplossing, waaruit bepaald wordt de activiteit van lactase, saccharase en eventueel van palatinase en het eiwitgehalte van deze oplossing. 0,1 ml. van deze oplossing wordt weer verdund met 0,6 ml 0,9% NaCl oplossing voor de maltase- en isomaltase activiteitsbepaling, alsmede van het eiwitgehalte van de oplossing.
3. Gewicht van het biopt 6 mg. of meer: gehomogeniseerd in 0,1 ml. 0,9% NaCl oplossing per mg. weefsel. Hieruit wordt de lactase en palatinase activiteit en het eiwitgehalte bepaald. 0,2 ml van deze oplossing wordt verdund met 0,2 ml. 0,9% NaCl oplossing voor de bepaling van de saccharase activiteit en het eiwitgehalte. Vervolgens wordt 0,1 ml. van de onverdunde oplossing verdund met 0,9 ml. 0,9% NaCl oplossing voor de maltase- en isomaltase activiteitsbepaling en voor de bepaling van het eiwitgehalte.

De eiwitbepalingen worden verricht volgens de methode, aange-

geven door Lowry, Rosebrough, Farr en Randall¹⁹. Het eiwitgehalte van het biopt wordt gebruikt als maat voor de hoeveelheid weefsel, die per milligram slijmvlies aanwezig is.

Dit homogenaat wordt geïncubeerd met een disaccharide oplossing: als oplosmiddel wordt een maleaatbuffer gebruikt (2,32 g. maleïnezuur wordt opgelost in water en met NaOH gebracht op een pH 5,8. Dan wordt deze oplossing aangevuld tot 100 ml en wordt er aan toegevoegd 0,745 g. KCl en 0,024 g. MgSO₄). Aan 10 ml van deze buffer wordt 200 mg. disaccharide toegevoegd. Gedurende 0, 60 en 120 minuten wordt 50 μ l substraatoplossing geïncubeerd, met 50 μ l homogenaatoplossing, waarna 0,4 ml Trisbuffer (0,5 M., pH 7.0) wordt toegevoegd. De reactie wordt dan gestopt door deze oplossing van homogenaat, substraat en Trisbuffer gedurende 2 minuten in een kokend waterbad te plaatsen, waardoor het enzym geïnactiveerd wordt. Voor de blanco bepaling, dus na 0 minuten, wordt het homogenaat bijgevoegd als de oplossing van substraat en Trisbuffer reeds in een kokend waterbad staat. Nadat de reactie is gestopt, wordt het glucosegehalte bepaald met behulp van glucoseoxydase: aan de homogenaat-substraatoplossing wordt 2 ml. glucose reagens toegevoegd. Dit glucose reagens bestaat uit 125 mg glucoseoxydase, 5 mg peroxydase, 1 ml triton X-100 in 1 liter Trisbuffer (0,5 M., pH 7.0). Daaraan wordt toegevoegd 0,5 ml orthodianisidine (1gr./100 ml alcohol 96%) per 100 ml glucose reagens.

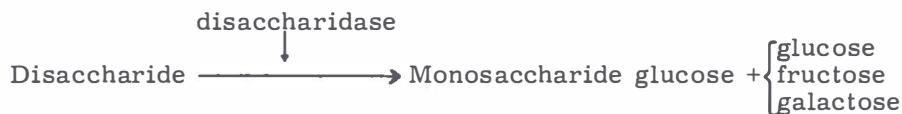
De oplossing homogenaat, substraat en glucose reagens wordt gedurende 60 minuten geïncubeerd bij 37°C. De kleurloze oplossing wordt dan bruin gekleurd. Vervolgens wordt de extinctie bepaald met behulp van een spectrofotometer bij 436 m μ .

Als standaard oplossing wordt gebruik gemaakt van een glucoseoplossing: 10 mg glucose in 100 ml water. Aan 0,1 ml en 0,3 ml, beide aangevuld tot 0,5 ml en 0,5 ml van deze glucoseoplossing wordt het glucose reagens toegevoegd. Hiervan wordt dan ook de extinctie bepaald. Met behulp van deze standaardcurve wordt de hoeveelheid glucose (in μ mol) bepaald, die per minuut per gram eiwit wordt gevormd.

De enzymactiviteit wordt uitgedrukt in eenheden:
EEN EENHEID DISACCHARIDASE ACTIVITEIT HYDROLYSEERT
1 μ MOL SUBSTRAAT PER MINUUT PER GRAM EIWIT BIJ 37°C
EN OPTIMALE pH.

Daar uit 1 molecuul maltose en 1 molecuul isomaltose 2 moleculen glucose gevormd worden, moet de gevonden waarde voor deze disacchariden door twee worden gedeeld.

Schematische voorstelling van de enzymactiviteitsbepaling:



9. Weyers, H. A., Van de Kamer, J. H., Dicke, W. K.,
IJsseling, J.,
Diarrhea, caused by deficiency of sugar splitting enzymes.
Acta. Paed. (scand.) 50 : 55-71. (1961).
10. Grybosky, J. D., Thayer, W. R., Gabrielson, I. W.,
Spiro, H. M.,
Disaccharidurie in gastrointestinal disease.
Gastroenterology 45 : 633-637 (1963).
11. Weser, E., Sleisenger, M. H.,
Lactosuria and lactase deficiency in adult celiac disease.
Gastroenterology 48 : 571-578. (1966).
12. Woolf, L. J., Norman, A. P.,
The urinary excretion of aminoacids and sugars in early infancy.
J. Pediatrics 50 : 271-295. (1957).
13. Bickel, H., Mellituria, a paper chromatographic study.
J. Pediatrics 59 : 641-656 (1961).
14. Haworth, J. C., Sugars in blood and urine of children following the ingestion of disaccharides.
Arch. Dis. Childh. 35 : 552-560. (1960).
15. Laws, J. W., Neale, G.,
Radiological diagnosis of disaccharide intolerance.
Lancet 2 : 139-143. (1966).
16. Dahlqvist, A., Specificity of human intestinal disaccharidases and implications for hereditary disaccharide intolerance.
J. Clin. Invest. 41 : 463-470. (1962).
17. Dahlqvist, A., Method for assay of intestinal disaccharidases.
Annal. Biochem. 7 : 18-25. (1964).
18. Auricchio, S., Rubino, A., Tosi, R., Semenza, G., Landholt, M., Kistler, H., Prader, A.,
Disaccharidase activities in human intestinal mucosa.
Enzymol. Biol. et Clin. 3 : 193-208. (1963).
19. Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L., Randall, R. J.,
Protein measurement with the folin reagent.
J. Biol. Chem. 193 : 265-275. (1951).

HOOFDSTUK VIII

DISACCHARIDASE DEFICIENTIE

§1. *Inleiding.*

Er zijn twee vormen van disaccharidase deficiëntie bekend, n.l. de primaire (congenitale) vorm en de secundaire (verworven) vorm.

- a. De primaire disaccharidase deficiëntie is een "inborn error of metabolism", waarbij één (of meer?) enzymen ontbreken, of in verminderde hoeveelheid aanwezig zijn. Deze vorm is vanaf de geboorte aanwezig en blijft gedurende het gehele leven bestaan, hoewel de verschijnselen van disaccharide intolerantie wel minder uitgesproken kunnen worden op latere leeftijd. (Anderson c.s.¹ (1962), Prader, Auricchio, Semenza² (1963).

Van de primaire vorm zijn thans twee ziektebeelden bekend: In 1959 beschreven Holzel, Schwartz en Sutcliffe³ de eerste patientjes met een lactose intolerantie, waarschijnlijk ten gevolge van een lactase deficiëntie en in 1961 werden de eerste patientjes met een saccharase deficiëntie beschreven door Weyers, Van de Kamer, Dicke en IJsseling⁴, terwijl in hetzelfde jaar publikaties van dit ziektebeeld verschenen van Prader, Auricchio en Mürset⁵, en van Delaitre, Fontv, Varlet en Fourier⁶. In 1962 en 1963 wezen Auricchio, Dahlqvist, Mürset en Prader^{7,8} er op, dat bij patienten met een saccharase deficiëntie tevens een isomaltase deficiëntie wordt gevonden. François, Frederich, Vicens-Calvet, Bertrand en Ruitton-Ugliengo⁹ (1963) beschreven een patientje met een saccharose intolerantie zonder isomaltose intolerantie, hoewel geen enzymbepalingen uit een darmbiopt zijn vermeld. De primaire vorm is waarschijnlijk erfelijk.

- b. Secundaire disaccharidase deficiëntie.

Daar de disaccharide splitsende enzymen gelokaliseerd zijn op de microvilli van de epitheelcellen van de dunne darm zal bij elke ziekte, die het oppervlak van de mucosa van de dunne darm beschadigt de enzymactiviteit dalen. Enkele aandoeningen, waarbij het epitheel van de dunne darm mucosa beschadigd kan worden en waarbij de disaccharide intolerantie is beschreven, worden elders in dit hoofdstuk genoemd. Nu de perorale darmslijmvliesbiopsie gemakkelijk kan worden uitgevoerd, is een goede differentiatie tussen de primaire en secundaire disaccharide intolerantie mogelijk, daar bij de primaire intolerantie geen en bij de secundaire intolerantie wel morfologische afwijkingen in het biopt worden gevonden. Een tweede verschil is, dat de primaire disaccharidase de-

ficientie vanaf de geboorte aanwezig is en dat de secundaire disaccharidase deficientie optreedt op het moment van de beschadiging van de dunne darm mucosa en dus afhankelijk is van de ziekte, die de beschadiging veroorzaakt.

Kan deze ziekte worden bestreden, dan zal een herstel optreden van de morfologische afwijkingen en zal de disaccharidase deficientie zich eveneens herstellen. Bij de secundaire disaccharidase deficientie is bovendien het gehele patroon van α en β disaccharidasen verlaagd, hoewel blijkt dat de lactase deficientie om nog niet opgehelderde reden het sterkst uitgesproken is.

§2. *Primaire disaccharidase deficientie.*

a. Saccharase-, isomaltase-, maltase deficientie.

In de literatuur zijn tot nu ongeveer 60 patienten met een saccharase-isomaltase deficientie bekend. (Prader, Auricchio¹⁰ (1965). De meeste hiervan zijn kinderen, er zijn slechts enkele publikaties van dit syndroom bij volwassenen.

(Jensen¹², 1963; Sonntag, Brill, Troyer, Welsh, Semenza en Prader¹³, 1964; Jansen, Que en Veeger¹⁴, 1965 en Laws en Neale¹⁵, 1966). Tijdens mijn onderzoek verscheen hierover een overzichtsartikel van Townley¹¹. De diagnose werd meestal gesteld door de perorale belastingsproeven. Bij de beschreven patienten is slechts in een gering aantal de diagnose geverifieerd door enzymbepalingen uit de mucosa van de dunne darm: Launiala, Perheentupa, Visakorpi en Hallman¹⁶ bepaalden de disaccharidase activiteit op de door Dahlqvist aangegeven methode. De biopsie werd verricht in het laatste deel van het duodenum. De activiteit van lactase, cellobiase en trehalase werd normaal gevonden, terwijl de activiteit van saccharase, maltase en isomaltase sterk verlaagd bleek. Jansen, Que en Veeger¹⁴ vermeldden twee patienten (broer en zuster) van 16 en 21 jaar oud, met een saccharase- en isomaltase deficientie. De patienten waren geboren uit een consanguin huwelijk. De saccharase activiteit werd zeer laag gevonden (< 1 E. per grameiwit); de isomaltase activiteit was resp. ongeveer 5 en 20% van normaal en de maltase activiteit was bij beide patienten ongeveer 20% van normaal.

Auricchio, Rubino, Prader, Rey, Jos, Frézal en Davidson¹⁷ publiceerden disaccharidase activiteitsbepalingen bij 5 kinderen en 3 volwassenen met deze aandoening. De bepalingen werden verricht op de door Auricchio aangegeven wijze. Bij alle patienten bleek de saccharase activiteit < 1 E. per gram eiwit te zijn. De totale maltase activiteit bleek verminderd (tussen 10 en 15% van normaal variërend). De isomaltase activiteit ligt tussen 2,5 en 6% van normaal. De lactase activiteit werd ook hier normaal gevonden. Anderson, Messer, Townley en Freeman¹⁸ beschreven twee kinderen

uit één gezin met deze aandoening. Zij toonden de disaccharidase activiteit slechts kwalitatief aan, door het homogenaat met de disacchariden te incuberen bij 37C° en optimale pH, om vervolgens door middel van een papierchromatogram de in de oplossing voorkomende suikers te onderzoeken. Zij konden geen saccharase activiteit aantonen; wel was er maltase activiteit, terwijl de isomaltase activiteit verminderd leek te zijn. Burgess, Levin, Mahalanabis en Tonge¹⁹ beschreven de disaccharidase activiteitsbepalingen bij 7 kinderen (waaronder twee uit één gezin). De enzymbepalingen werden verricht op de door Dahlqvist aangegeven methode, waarbij een gewijzigd verdunningsschema werd toegepast. Ook hier werd de lactase activiteit normaal gevonden, terwijl de maltase activiteit gemiddeld 25% (spreiding 10-40%), de isomaltase activiteit 25% (spreiding 15-36%) en de saccharase activiteit 1,5% van normaal werd gevonden.

Eveneens werden disaccharidase activiteitsbepalingen volgens de methode van Dahlqvist verricht door Townley, Khaw en Shwachman²⁰ bij een kind met een saccharase-isomaltase deficiëntie. De saccharase activiteit was ook bij hen ongeveer 1%, de isomaltase activiteit 4,5% en de maltase activiteit 14% van normaal. De lactase activiteit was normaal.

Laws en Neale¹⁵ vermeldten de disaccharidase activiteit, die werd gevonden bij 3 volwassenen met een saccharase-isomaltase deficiëntie. De saccharase activiteit was zeer sterk verlaagd, de maltase activiteit ongeveer 15% van normaal. De isomaltase activiteit wordt niet vermeld.

Tot dezelfde uitkomsten komen Burke en medewerkers²¹ (1965). Bij de andere patienten, die met dit ziektebeeld werden beschreven, werd de diagnose gesteld op grond van het klinisch verloop (optreden van diarree, wanneer saccharose aan de voeding werd toegevoegd) en perorale belastingsproeven, waarbij een lage pH van de faeces en eventueel een vermeerdering van de melkzuuruitscheiding in de faeces werd gevonden. In een aantal van de gevallen werd het niet gehydrolyseerde disaccharide in de faeces aangetoond.

Een overzicht van deze literatuur werd gegeven door Townley¹¹.

De saccharase-, isomaltase-, maltase deficiëntie is waarschijnlijk een erfelijke aandoening. Prader, Auricchio en Semenza²² (1964) veronderstelden dat deze "inborn error of metabolism" dominant erfelijk zou zijn, terwijl o.a. Rey, Frézal, Jos, Bauche en Lamy²³ (1963) en Burgess, Levin, Mahalanabis en Tonge¹⁹ (1964) pleitten voor een recessief erfelijk patroon. Kerry en Townley²⁴ (1965) onderzochten uit darmbiopten van ouders, broers en zusters van patientjes met een saccharase-, isomaltase en maltase deficiëntie de disaccharidase activiteit. Bij alle ouders werd een verlaagde saccharase-isomaltase activiteit gevonden, waardoor de auteurs veronderstellen, dat de ouders heterozygoot zijn voor deze aandoening.

Van de 16 kinderen uit deze 4 families werd bij 7 geen saccharase en een zeer sterk verlaagde isomaltase activiteit gevonden (verondersteld werd dat deze kinderen homozygoot voor deze ziekte zijn), bij 5 werd een matig verlaagde saccharase-isomaltase activiteit gevonden (zodat verondersteld kan worden dat deze kinderen heterozygoot voor deze ziekte zijn) en bij 4 kinderen werd een normale activiteit voor alle disaccharidasen gevonden. Dit onderzoek maakt een recessief erfelijk patroon waarschijnlijk.

De afwezigheid van meer dan één enzym is zeer ongewoon in een "inborn error of metabolism". Auricchio en Prader¹⁰ (1965) beschouwen hiervoor vier mogelijkheden: in de eerste plaats kan een regulator gen ontbreken, waardoor meerdere enzymen tegelijk kunnen ontbreken. Een tweede mogelijkheid is dat er een afwijking bestaat in een polypeptideketen, die in meerdere enzymen voorkomt. Verder is het mogelijk, dat een enzym activiteit bezit ten opzichte van meerdere disacchariden. Tenslotte kan er een gemeenschappelijke "remmer" bestaan voor meerdere enzymen, hoewel dit nog niet kon worden aangetoond. In het laboratorium van de Kinderkliniek vond Veenstra, zoals vermeld in hoofdstuk II aanwijzingen dat er twee α disaccharide splitsende enzymen bestaan, waarvan één activiteit heeft ten opzichte van maltose, saccharose en isomaltose, terwijl de tweede maltose en isomaltose splitst.

Bijpatienten met een saccharase-, isomaltase- en maltase-deficientie is het dan verklaarbaar, dat het eerstgenoemde enzym ontbreekt. Dit verklaart tevens, dat er nog maltase en isomaltase activiteit resteert.

Symptomatologie.

Vooral bij jonge kinderen staat de diarree op de voorgrond, die optreedt vanaf het moment, waarop rietsuiker aan de voeding wordt toegevoegd. De kinderen zijn meestal hongerig en braken komt zelden voor; zij komen niet in gewicht aan. De buik is opgezet en er zijn luide darmgeruisen hoorbaar. Veelal is de buik pijnlijk bij palpatie en dit kan het beeld van een "acute buik" simuleren. Bij jonge kinderen komt een meer of minder ernstige uitdroging voor.

b. Primaire lactase deficientie.

De diagnose primaire lactase deficientie is moeilijker te stellen dan de diagnose primaire saccharase-, isomaltase- en maltase deficientie, daar bij de secundaire disaccharidase deficientie de lactase deficientie op de voorgrond staat. Nauwkeurig morfologisch onderzoek van een darmslijmvliesbiopt is dus vereist om deze beide vormen van disaccharidase deficientie te kunnen onderscheiden. Bij een aantal van de in de literatuur beschreven patienten begonnen de symptomen van lactose intolerantie pas, nadat gedurende kortere of langere tijd wel

normaal lactose werd verdragen. Bovendien zijn slechts bij enkele patienten met een primaire lactase deficientie enzym activiteitsbepalingen vermeld. (Sobel, Davidson, Kugler, Zupinger, Yu-Feng Hsu en Prader,²⁵ 1963; Davidson, Sobel, Kugler, Prader,²⁶ 1964; Auricchio, Rubino, Prader, Rey, Jos, Frézal en Davidson,¹⁷ 1965; Launiala, Kuitunen en Visakorpi,²⁷ 1966; Lifshitz,²⁸ 1966; Cozzetto,²⁹ 1963). In deze gevallen werd een normale structuur gevonden van de mucosa van de dunne darm. Het klinisch beeld en de symptomatologie is gelijk aan het beeld, beschreven bij de primaire saccharase-isomaltase- maltase deficientie, hoewel in het algemeen de verschijnselen van intolerantie eerder optreden, daar moedermelk en de meeste synthetische voedingen lactose als koolhydraat bevatten. De diagnose wordt op de reeds beschreven wijze gesteld. In de literatuur worden twee vormen beschreven, n.l. een vorm, die niet met een lactosurie gepaard gaat en een vorm, waarbij een lactosurie bestaat.

A. Lactose intolerantie zonder lactosurie ("Alactasie").

In 1959 beschreven Holzel, Schwartz en Sutcliffe³ twee kinderen uit één gezin, waarbij de diagnose werd gesteld op grond van perorale belastingsproeven. Beide kinderen hadden diarree, zolang lactose in hun dieet voorkwam. Na belasting met lactose steeg het bloedglucose nauwelijks. In totaal zijn in de literatuur thans 17 patienten bekend (Lifshitz²⁸, 1966). De diagnose primaire (congenitale) lactase deficientie kan slechts gesteld worden als in de anamnese het begin van de klachten betreffende de intolerantie samenvalt met het voor de eerste maal toedienen van lactose in de voeding, indien de perorale belastingsproeven hiermee in overeenstemming zijn en indien het slijmvlies van de dunne darm een normale structuur heeft met een lage tot afwezige lactase activiteit. Bij de perorale belastingsproeven werd enkele malen een geringe lactosurie beschreven, zoals ook een saccharosurie gevonden kan worden na belasting met saccharose bij patienten met een saccharase deficientie.

B. Lactose intolerantie met een lactosurie.

De eerste beschrijvingen van dit ziektebeeld zijn van Durand,³⁰ 1958. Vanaf de geboorte stond bij het beschreven meisje diarree en braken op de voorgrond, zolang lactose aan de voeding was toegevoegd. Een directe klinische verbetering trad in, toen lactose uit de voeding werd weggelaten. In de urine werd lactose gevonden, indien het meisje lactose kreeg toegediend (0,5-1,8 g %). Er bestond tevens een proteïnurie en een renale acidose. Een lactose belastingscurve vertoonde een geringe stijging van het bloedglucose, terwijl een normale stijging werd gevonden na belasting met galactose en glucose. Het meisje overleed op de leeftijd van 15 maanden. Bij autopsie werd een atrofie van de mucosa van de dunne darm gevonden, alsmede lever- en bijnierafwijkingen en afwijkingen aan de niertubuli. Van dit door

Durand beschreven ziektebeeld werden nog een aantal gevallen beschreven. Bij deze kinderen staat het braken veelal sterk op de voorgrond, waarbij zelfs drie kinderen werden geopereerd wegens de vermeende diagnose pylorushypertrofie (Inallen, Burkinshaw³¹, 1960; Darling c. s.³², 1960; Carson en Neely³³, 1963). Enkele auteurs vermelden naast de lactosurie een saccharosurie en/of galactosurie (Inall en Burkinshaw,³¹ 1960; Carson en Neeley,³³ 1963). Anderen vonden tevens een aminoacidurie (Darling, Mortenson en Søndergaard,³² 1960; De Heese en Potgieter³⁴, 1961; Carson en Neely,³³ 1963). Tevens werd een renale acidose vermeld (Durand,³⁰ 1958; Fois, e. a.³⁵, 1969). Een goedaardige lactosurie en lactosaemie werden meerdere malen na een excessieve lactose belasting beschreven bij normale kinderen en volwassenen (o. a. Haworth,³⁶ 1960, Bickel,³⁷ 1961, Stuhlfauth, Hofmann en Heinz³⁸, 1962).

Over de lactose tolerantiecurves bij het ziektebeeld van Durand bestaat in de literatuur geen eenstemmigheid: Fois, Vedovini en Marinello,³⁵ (1960) vermeldden een normaal verloopende bloedsuikercurve na belasting met lactose. De mogelijkheid kon niet geheel worden uitgesloten, dat naast glucose ook lactose in het bloed voorkwam. De andere auteurs, die een lactose belastingsproef uitvoerden, vermeldden een geringere stijging van het bloedglucose (Durand,³⁰ 1958; Darling, Mortenson en Søndergaard,³² 1960; Holzel, Mereu en Thomson,³⁹ 1962).

Bij de patient van Darling e. a.³² en van Holzel e. a.³⁹ werd in het plasma lactose aangetoond. Bij alle beschreven patienten verliep de bloedglucosecurve na galactose en glucose toediening normaal. Enzymactiviteitsbepalingen noch histologisch onderzoek van het darmslijmvlies werd bij deze groep patienten vermeld. Holzel⁴⁰ (1965) vermeldt een patientje met dit ziektebeeld, waarbij na drie weken gedurende welke een lactose arm dieet gegeven werd, een normale stijging werd gevonden van het bloedglucose na belasting met lactose. Er bleek toen geen lactosaemie te bestaan. Bij de lactose belastingsproef, die in het acute stadium werd uitgevoerd, werd een geringere stijging van het bloedglucose gehalte gevonden, terwijl er tevens een lactosaemie bestond. Werd echter na deze periode geleidelijk meer lactose aan de voeding toegevoegd, dan kreeg het patientje opnieuw diarree en begon het weer te braken. Een zo snelle verbetering past niet bij een congenitaal enzymdefect. Holzel komt tot de conclusie, dat er onvoldoende aanwijzingen zijn om te bewijzen, dat de lactosaemie en de hieruit voortkomende lactosurie de ernstige orgaanbeschadigingen, die in de literatuur bekend zijn, kan veroorzaken: lever- en nierafwijkingen en in enkele gevallen een atrofie van de mucosa van de dunne darm. De mogelijkheid bestaat wel, dat een toxische werking uitgaat van de lactose op de mucosa van de dunne darm.

De pathogenese van dit ziektebeeld is echter nog onbekend. Thans zijn van 15 patienten met dit ziektebeeld publikaties verschenen (Lifshitz ²⁸, 1966).

§3. *Secundaire disaccharidase deficiëntie.*

- a. Disaccharidase deficiëntie bij het coeliakiesyndroom.
- Aan het eind van de vorige eeuw gaf Samuel Gee ⁴¹ de eerste beschrijving van patientjes met een coeliakie, waarbij hij er reeds op wees, dat deze aandoening verergerde, indien de voeding rijk was aan tarwe en aan melk. Herter ⁴² beschreef in 1908 vijf kinderen, lijdend aan deze aandoening, waarbij hij aantoonde, dat bij deze kinderen een intolerantie bestond voor rietsuiker. Finkelstein en Meyer ⁴³, (1910) wezen op het gunstige effect van eiwitmelk bij de behandeling van diarree. Zij vonden empirisch, dat lactose bij deze patientjes het ziektebeeld deden verergeren. Fanconi ⁴⁴ behandelde in 1928 de coeliakiepatienten met een dieet, bestaande uit eitwitmelk en bananen, en wees er op, dat rietsuiker en verschillende meelsoorten slecht werden verdragen. In 1950 beschreef Dicke ⁴⁵ de aetiologische rol van verschillende graansoorten bij deze ziekte. In 1957 beschreven Chaptal, Jean, Dossa, Bonnet, Crasstes de Paulet en Navarro ⁴⁶ de "melkintolerantie" bij een patiente met een coeliakie. Later werd op vele plaatsen een disaccharidurie beschreven bij patienten met dit ziektebeeld. (o.a. door Santini, Perez-Santiago e.a., ⁴⁷ 1957; Grybosky, Thayer, Gabrielson en Spiro, ⁴⁸ 1963; Weser en Sleisenger, ⁴⁹ 1965). Nadat het mogelijk geworden was om peroraal een dunne darm slijmvliesbiopsie te doen, werd gevonden, dat er bij de coeliakie een ernstige atrofie aantoonbaar is (zie hoofdstuk VI).
- Daar de disaccharide splitsende enzymen in of op de borstelzoon van de epitheelcellen van het slijmvlies van de dunne darm gelokaliseerd zijn, bestaat hier behalve een tekort aan resorberend oppervlak eveneens een disaccharidase deficiëntie. In een uitvoerige publikatie van Shmerling, Auricchio, Rubino, Hadorn en Prader ⁵⁰, (1964) werden enzymactiviteitsbepalingen uit darmslijmvliesbiopten van coeliakiepatienten beschreven. In volledige overeenstemming hiermee waren de bepalingen volgens de kwalitatieve methode van Anderson c.s. ¹⁸, die door Lifshitz, Klotz en Holman, ⁵¹ (1965) werden gepubliceerd. Later verschenen hierover meerdere publikaties o.a. van Nordio, Lamedica, Vignolo en Berio ⁵², (1965); Arthur ⁵³, (1966); Lubos, Gerrard en Buchan ⁵⁴, (1967). Ook bij volwassenen werd de secundaire disaccharidase deficiëntie beschreven o.a. door Plotkin en Isselbacher ⁵⁵, (1964) en Weser en Sleisenger ⁴⁹, (1966). In de Kinderkliniek konden wij deze secundaire disaccharide intolerantie ten gevolge van disaccharidase deficiëntie eveneens aantonen bij enkele patientjes met een coeliakiesyndroom.

De coeliakie op de kinderleeftijd, de inheemse spruw bij volwassenen en de tropische spruw tonen een aantal overeenkomsten. Daarom vatte Thaysen⁵⁶ (1932) deze drie aandoeningen samen onder de naam "ideopathische steatorrhoe". Beter is het echter te spreken van primaire intestinale insufficiëntie, daar de steatorrhoe slechts één facet van dit ziektebeeld is.

Nieweg, Veeger en Abels⁵⁷ (1963) geven een voorlopige indeling van de primaire intestinale insufficiëntie:

1. De coeliakie, voorkomend op de kinderleeftijd, die gunstig reageert op een glutenvrij dieet.
2. De inheemse spruw, zoals deze op de volwassen leeftijd wordt gezien, die eveneens gunstig wordt beïnvloed door een glutenvrij dieet.
3. De tropische spruw, optredend in de tropen of na een verblijf in de tropen, die soms epidemisch voorkomt. Deze vorm van intestinale insufficiëntie reageert veelal gunstig op behandeling met antibiotica, terwijl geen verbetering wordt gezien op een glutenvrij dieet.
4. "Restgroep" met symptomen van een coeliakie of inheemse spruw, niet reagerend op een glutenvrij dieet of behandeling met antibiotica.

Ten Thije,⁵⁸ (1963), Veeger, Ten Thije, Helleman, Mandema en Nieweg⁵⁹ (1965) vermeldten enkele patiënten met een spruwsyndroom, die gunstig reageerden op toediening van folinezuur. Pink en Creamer⁶⁰ (1967) vermeldten enkele patiënten met een spruwsyndroom, welke niet reageerden op een glutenvrij dieet, noch op toediening van antibiotica, en waarbij in het slijmvlies van de dunne darm geen cellen van Paneth gevonden werden. Op de kinderleeftijd zien wij naast de glutengevoelige vorm, een enkele maal een vorm, die niet op glutenvrij dieet reageert.

De in hoofdstuk IX beschreven patiënten hadden allen een coeliakiesyndroom, dat gunstig reageerde op een glutenvrij dieet. Uit de klinische beschrijvingen zal blijken dat bij slechts enkele patiënten het volledige, klassieke coeliakiesyndroom bestaat, terwijl bij de andere patiënten de secundaire deficiënties, die bij dit ziektebeeld kunnen optreden, op de voorgrond staan.

- b. Disaccharidase deficiëntie bij enteritiden.

Sunshine en Kretchmer⁶¹ beschreven de disaccharide intolerantie bij een zestal kinderen met een chronische verworven gistingsdiarree, waarbij deze patiënten onvoldoende groeiden. Bij twee kinderen bestond een intolerantie voor lactose en saccharose, bij twee alleen een lactose- en bij twee alleen een saccharose intolerantie, blijkens perorale belastingsproeven, faecesonderzoek (pH) en suikerchromatografie van urine. Na 1 tot 8 maanden dieettherapie, waarbij de niet getolereerde disacchariden uit de voeding werden weggelaten, werd een normale tolerantie van alle disacchariden gevonden. Ook bij een acute enteritis kan een stoornis in de disaccharide re-

sorptie optreden.

Durand en Lamedica⁶² toonden disacchariden aan in faeces en urine na perorale belasting bij 20 zuigelingen met een acute enteritis. Bij 10 kinderen uit deze groep werden vlak verlopende bloedglucosecurves gevonden na belasten met lactose, waarbij tevens weer diarree optrad.

Burke, Kerry en Anderson²¹ (1965) beschreven een lactose intolerantie ten gevolge van een lactase deficiëntie bij 13 zuigelingen na een acute diarree, ten gevolge van verschillende oorzaken. Ook hier werd na 1 tot 18 maanden lactosevrije voeding geen intolerantie meer aangetoond, terwijl de lactase activiteit, bepaald in het slijmvlies van de dunne darm, genormaliseerd was.

c. Disaccharidase deficiëntie bij infectie met lamblia.

Secundaire disaccharidase deficiëntie werd verder beschreven bij een darminfectie met lamblia, een protozo, welke bij lijders aan deze aandoening gevonden wordt in het duodenum (Durand en Lamedica⁶² (1962) en Holzel⁴⁰, 1965). De lactose intolerantie staat hierbij op de voorgrond, de tolerantie voor andere disacchariden wordt in het algemeen als normaal beschreven. De patient van Holzel had evenwel tevens een saccharose-maltose intolerantie. Deze infectie kan een coeliakiebeeld imiteren. Helaas werd bij geen der genoemde patienten morfologisch onderzoek van het duodenumslimvlies beschreven en werden ook geen disaccharidase activiteiten vermeld.

d. Disaccharidase deficiëntie bij ondervoeding.

Het slijmvlies van de dunne darm bij kinderen, die aan een maligne eiwitondervoeding lijden, is sterk atrofisch (o.a. Scrimshaw, Behar, Peres en Viteri⁶³ (1955), Trowell⁶⁴ (1958), Burman⁶⁵ (1965).

Dean⁶⁶ wees er in 1957 reeds op, dat de diarree bij deze kinderen toeneemt, indien veel disacchariden (en met name lactose) in de voeding voorkomen en hij adviseerde deze patienten te behandelen met een dieet, rijk aan eiwit en arm aan koolhydraten. Bowie, Brinkman en Hansen^{67,68} toonden in 1963 en in 1965 de disaccharide intolerantie bij deze patienten aan door middel van perorale belastingsproeven en faecesonderzoek. De lactose intolerantie was sterker uitgesproken dan de intolerantie voor de anderen disacchariden. Stanfield, Hutt en Tunnicliffe⁶⁹ (1965) bepaalden bij kinderen met een kwashiorkor de disaccharidase activiteit en vonden zeer lage waarden voor de lactase activiteit en matig verlaagde waarden voor de saccharase en maltase activiteit, wat geheel in overeenstemming is met hetgeen bij de glutengevoelige spruw is beschreven.

Cook en Lee⁷⁰ (1966) deden een onderzoek naar de disaccharidase activiteit uit darmslijmvliesbiopten van kinderen, die vier tot tien jaar tevoren behandeld waren wegens kwashiorkor. De saccharase-, maltase-, trehalase- en palatinase activiteit werd binnen normale grenzen gevonden. De lactase activiteit was

nog laag wat in overeenstemming bleek te zijn met de lactose belastingscurves, die nog vlak waren.
Er werd geen correlatie gevonden tussen de ernst van de atrofie en de verminderde disaccharidase activiteit.

LITERATUURLIJST

1. Anderson, C.M., Messer, M., Townley, R.R.W., Freeman, M., Robinson, M.J.,
Intestinal isomaltase deficiency in patients with hereditary sucrose and starch intolerance.
Lancet 2: 556-557. (1962).
2. Prader, A., Semenza, G., Auricchio, S.,
Intestinale Absorption und Malabsorption der Disaccharide.
Schweiz. Med. Wschr. 36: 97-118. (1963).
3. Holzel, A., Schwartz, V., Sutcliffe, K.W.,
Defective lactose absorption causing malnutrition in infancy.
Lancet 1: 1126-1128. (1959).
4. Weyers, H.A., Van de Kamer, J.H., Dicke, W.K., IJsseling, J.,
Diarrhoea caused by deficiency of sugar splitting enzymes.
Acta paed.(scand.) 50: 55-71. (1961).
5. Prader, A., Auricchio, S., Mürset, G.,
Durchfall infolge hereditären Mangels an intestinaler Saccharase Aktivität.
Schweiz. Med. Wschr. 91: 465-468. (1961).
6. Delaitre, M., Fonty, M., Varlet, P., Fourier, E.,
Diarrhée chronique chez un nourisson par intolérance au saccharose.
Arch. Franc. Pédiat. 18: 1202-1210. (1961).
7. Auricchio, S., Dahlqvist, A., Mürset, G., Prader, A.,
Intestinal isomaltase deficiency in patients with hereditary sucrose and starch intolerance.
Lancet 1: 1303 (1962).
8. Auricchio, S., Dahlqvist, A., Mürset, G., Prader, A.,
Isomaltose intolerance causing decreased ability to utilize dietary starch.
J. Pediatrics 62: 165-176. (1963).

9. François, R., Frederich, A., Vicens-Calvet, E., Bertrand, M., Ruitton-Ugliengo, Intolérance isolée au saccharose. *Pédiatrie* 18: 563-579. (1963).
10. Prader, A., Auricchio, S., Defects of intestinal disaccharide absorption. *Ann. Rev. Med.* 16: 345-358. (1965).
11. Townley, R. R. W., Disaccharidase deficiency in infancy and childhood. *Pédiatries* 38: 127-141. (1966).
12. Jensen, P. E., Familial saccharase deficiency entailing intolerance of cane sugar. *Acta Paed. (scand.)* 140 Suppl: 119 (1963).
13. Sonntag, W. M., Brill, M. L., Troyer, W. G., Welsh, J. D., Semenza, G., Prader, A., Sucrose-isomaltose malabsorption in an adult woman. *Gastroenterology* 47: 18-25. (1964).
14. Jansen, W., Que, G. S., Veeger, W., Primary combined saccharase and isomaltase deficiency. *Arch. Intern. Med.* 116: 879-885. (1965).
15. Laws, J. W., Neale, G., Radiological diagnosis of disaccharide intolerance. *Lancet* 2: 139-143. (1966).
16. Launiala, K., Perheentupa, J., Visakorpi, J., Hallman, N., Disaccharidases of intestinal mucosa in a patient with sucrose intolerance. *Pediatrics* 34: 615-620. (1964).
17. Auricchio, S., Rubino, A., Prader, A., Rey, J., Jos, J., Frézal, J., Davidson, M., Intestinal glycosidase activities in congenital malabsorption of disaccharides. *J. Pediatrics* 66: 555-564. (1965).
18. Anderson, C. M., Messer, M., Townley, R. R. W., Freeman, M., Sucrase and isomaltase deficiency. *Pediatrics* 31: 1003-1010. (1963).
19. Burgess, E. A., Levin, B., Mahalanabis, D., Tonge, R. E., Hereditary sucrose intolerance: Levels of sucrase activity in jejunal mucosa. *Arch. Dis. Childh.* 39: 431-443. (1964).

20. Townley, R.R.W., Khaw, K. T., Shwachman, T.,
Quantitative assay of disaccharidase activities
of small intestinal biopsy specimens in infancy and
childhood.
Pediatrics 36: 911-921. (1965).
21. Burke, V., Kerry, K. R., Anderson, C. M.,
The relationship of dietary lactose to retractor
diarrhoea in infancy.
Aust. Paed. J. 1: 147-160. (1965).
22. Prader, A., Auricchio, S., Semenza, G.,
Die hereditäre Saccharose- und Isomaltose Mal-
absorption.
Mschr. Kinderheilk. 112: 177-180. (1964).
23. Rey, J., Frézal, J., Jos, J., Bauche, P., Lamy, M.,
Diarrhée par trouble de l'hydrolyse intestinale du
saccharose, du maltose et de l'isomaltose.
Arch. Franc. Pédiat. 20: 381-400 (1963).
24. Kerry, K. R., Townley, R. R. W.,
Genetic aspects of intestinal sucrase-isomaltase
deficiency.
Aust. Paed. J. 1: 223-235. (1965).
25. Sobel, E. H., Davidson, M., Kugler, M., Zuppinger, K. A., Yu-
Feng Hsu, L., Prader, A.,
Growth retardation associated with intestinal
lactasedeficiency.
J. Pediatrics 63: 731. (1963).
26. Davidson, M., Sobel, E. H., Kugler, M. M., Prader, A.,
Intestinal lactase deficiency of presumed conge-
nital origin in two older children.
Gastroenterology 46: 737. (1964).
27. Launiala, K., Kuitunen, P., Visakorpi, J. K.,
Disaccharidases and histology of duodenal mucosa
in congenital lactose malabsorption.
Acta Paed. (scand). 55: 257-263. (1966).
28. Lifshitz, F., Congenital lactase deficiency.
J. Pediatrics 69: 229-237. (1966).
29. Cozzetto, F. J.,
Intestinal lactase deficiency in a patient with
cystic fibrosis.
Pediatrics 32: 228-233. (1963).
30. Durand, P., Lattosuria idiopatica in una paziente con diarea
cronica ed acidosi.
Minerva pediat. 10: 706-711. (1958).

31. Inall, J., Burkinshaw, J.,
Lactosuria and sucrosuria with failure to thrive.
Proc. Royal Soc. Med. 53: 318. (1960).
32. Darling, S., Mörtenson, O., Søndergaard, G.,
Lactosuria and aminoaciduria in infancy: a new
inborn error of metabolism?
Acta Paed. (scand.) 49: 281-290. (1960).
33. Carson, N. A. J., Neely, R. A.,
Disaccharide intolerance in infancy.
Arch. Dis. Childh. 38: 547-578. (1963).
34. De Heese, A., Potgieter, E. M.,
Lactosuria and aminoaciduria in infancy. A case
report.
S. Afric. Med. J. 35: 489-492. (1961).
35. Fois, A., Vedovini, F., Marinello, E.,
Intoleranza congenita al lattoso, presentazione
di un caso.
Acta Paed. 13: 596-599. (1960).
36. Haworth, J. C.,
Sugars in blood and urine of children following
the ingestion of disaccharides.
Arch. Dis. Child. 35: 552-560. (1960).
37. Bickel, H., Mellituria, a paper chromatographic study.
J. Pediatrics 59: 641-656. (1962).
38. Stuhlfauth, K., Hofmann, E., Heinz, F.,
Lactosaemie und Lactosurie vor und nach Lacto-
sebelastung.
Klin. Wschr. 40: 1151-1153. (1962).
39. Holzel, A., Mereu, T., Thomson, M. L.,
Severe lactose intolerance in infancy.
Lancet 2: 1346-1348. (1962).
40. Holzel, A., Development of intestinal enzyme systems and
its relation to diarrhea.
Ped. Clin. North Amer. 12: 635-654. (1965).
41. Gee, S., On the coeliac affection.
geciteerd in Coeliac disease. door Townley, R.
R. W., Anderson, C. M.,
In: Ergebnisse der innern Medizin und Kinder-
heilkunde. Uitg. Springer Verlag. 1967.
42. Herter, G. A., On infantilismus from chronic intestinal in-
fection.
Uitg. MacMillan Co. New York 1908.

43. Finkelstein, H., Meyer, L. F.,
Über Eiweissmilch. Ein Beitrag zum Problem der
künstlichen Ernährung.
Jahrbuch f. Kinderheilk. 71: 532. (1910).
44. Fanconi, G., Der intestinale Infantilismus und ähnliche For-
mender chronische Verdauungsstörung. Ihre Be-
handlung mit Früchten und Gemüsen.
Jahrbuch f. Kinderheilk. Beih. 21: (1928).
45. Dicke, W. K., Coeliakie. Een onderzoek naar de nadelige in-
vloed van sommige graansoorten op de lijders
aan coeliakie. Proefschrift Utrecht (1950).
46. Chaptal, J., Jean, R., Dossa, D., Bonnet, H., Crasstes de
Paulet, Navarro, M.,
Maladie coeliaque par intolérance à la gliadine
de froment et d'avoine et produits lactés.
Pédiatrie 12: 737-748 (1957).
47. Santini, R., Perez-Santiago, E., Martinez de Jesus, J., But-
terworth, C. E.,
Evidence of increased intestinal absorption of
molecular sucrose in sprue.
Amer. J. Digest. Dis. 2: 663-668. (1957).
48. Grybosky, J. D., Thayer, W. R., Gabrielson, I. W., Spiro, H. M.,
Disaccharidurie in gastrointestinal disease.
Gastroenterology 45: 633-637. (1963).
49. Weser, E., Sleisenger, M. H.,
Lactosuria and lactasedeficiency in adult celiac
disease.
Gastroenterology 48: 571-578. (1966).
50. Shmerling, D. H., Auricchio, S., Rubino, A., Hadorn, B., Pra-
der, A.,
Der sekundäre Mangel an intestinaler Disacchari-
dase Aktivität bei der Cöliakie.
Helv. Paed. Acta 19: 507-527. (1964).
51. Lifshitz, F., Klotz, A. P., Holman, G. H.,
Intestinal disaccharidase deficiencies in the glu-
ten sensitive enteropathy.
Amer. J. Digest. Dis. 10: 47-57. (1965).
52. Nordio, S., Lamedica, G. M., Vignolo, L., Berio, A.,
Six cases of lactose intolerance.
Ann. Paed. 204: 3 (1965).

53. Arthur, A.B., Intestinal disaccharidase deficiency in children with coeliac disease.
Arch. Dis. Childh. 41: 519-524. (1966).
54. Lubos, M.C., Gerrard, J.W., Buchan, D.J.,
Disaccharidase activities in milk sensitive and celiac patients.
J. Pediatrics. 70: 325-331. (1967).
55. Plotkin, G.R., Isselbacher, K.J.,
Secondary disaccharidase deficiency in adult celiac disease (non tropical sprue) and other malabsorption states.
New Engl. Med. J. 271: 1033-1037. (1964).
56. Thaysen, T.E.H., Non tropical sprue: a study of idiopathic steatorrhea. Uitg. Levin en Munskgaard. Copenhagen (1932).
57. Nieweg, O.H., Veeger, W., Abels, J.,
Aspecten van inheemse spruw.
Folia Medica 6: 39-44 (1963).
58. Ten Thije, O.J., Darmslijmvlies en spruw.
Proefschrift Groningen 1963.
Uitg. van Denderen, Groningen.
59. Veeger, W., ten Thije, O.J., Hellemans, N., Mandema, E.,
Nieweg, O.H.,
Sprue with a characteristic lesion of the small intestine associated with folic acid deficiency.
Acta Med. Scand. 177: 493-502. (1965).
60. Pink, I.J., Creamer, B.,
Response to a gluten free diet of patients with the coeliac syndrome.
Lancet 1: 300-304. (1967).
61. Sunshine, P., Kretchmer, N.,
Studies of small intestine during development.
III. Infantile diarrhea associated with intolerance to disaccharides.
Pediatrics 34: 38-50. (1964).
62. Durand, P., Lamedica, G.M.,
Disaccharide intolerance.
Helv. Paed. Acta 17: 395-410. (1962).
63. Schrimshaw, N.S., Behar, M., Peres, C., Viteri, F.,
Nutritional problems of children in central America and Panama.
Pediatrics 16: 378-397. (1955).

64. Trowell, H.C., Jellicliffe, D.B.,
Diseases of children in subtropics and tropics.
Uitg. Arnold Ltd. Londen (1958).
65. Burman, D., The jejunal mucosa in kwashiorkor.
Arch. Dis. Childh. 40: 526-531. (1965).
66. Dean, R. F. A., Digestion in kwashiorkor.
Mod. Probl. Pediatrics. 2: 133-145 (1957).
67. Bowie, M.D., Brinkman, G.L., Hansen, J.D.L.,
Diarrhea in protein-calorie malnutrition.
Lancet 2: 550. (1963).
68. Bowie, M.D., Brinkman, G.L., Hansen, J.D.L.,
Acquired disaccharide intolerance in malnutrition.
J. Pediatrics 66: 1083-1091. (1965).
69. Stanfield, J. P., Hutt, M. S. R.; Tunnicliffe, R.,
Intestinal biopsy in kwashiorkor.
Lancet 2: 519-523. (1965).
70. Cook, C. C., Lee, F. D.,
The jejunum after kwashiorkor.
Lancet 2: 1263-1267. (1966).

HOOFDSTUK IX

EIGEN GEGEVENS

§1. "*Normale*" *disaccharidase activiteit*.

Bij een aantal kinderen werd, daar met de mogelijkheid van een resorptiestoornis moest worden rekening gehouden, een dunne darmslijmvlies biopsie verricht. In het algemeen waren het dus kinderen met een dunne, frequente ontlasting. In een aantal gevallen vertoonde het slijmvlies bij morfologisch onderzoek geen afwijkingen, terwijl indien een onderzoek naar de disaccharidase activiteit werd gedaan, dit uitkomsten gaf, die overeen kwamen met gegevens uit de literatuur. Hoewel bij deze kinderen de functie van het darmkanaal op het ogenblik van het onderzoek niet geheel als normaal kan worden beschouwd, menen wij toch, zij het onder een zeker voorbehoud, de uitkomsten van deze disaccharidase activiteitsbepalingen te mogen samenvoegen met de uitkomsten van een groep kinderen, waarbij het slijmvlies ook normaal bleek te zijn. Deze uitkomsten kunnen als "normaal" worden beschouwd.

De leeftijd van de patienten varieerde van twee weken tot bijna dertien jaar. Van twee kinderen werd de disaccharidase activiteit uit ileum slijmvlies onderzocht: dit waren zuigelingen van respectievelijk 36 uur en 24 uur oud, die geopereerd werden wegens een meconiumileus ten gevolge van een mucoviscidosis en wegens een ileum atresie.

In de uitkomsten werd een grote spreiding gevonden, die deels veroorzaakt zal worden door de verhouding van het aantal epitheelcellen (waaraan de enzymactiviteit is verbonden) en het aantal andere, in het biopt aanwezige cellen (zoals stroma met cellig infiltraat e.d.). Is er een toename van infiltraat of veel submucoseus weefsel (zoals bijvoorbeeld het geval is in per operatie verkregen weefsel), dan zal de enzymactiviteit lager worden gevonden. Deels zou deze spreiding veroorzaakt kunnen worden door verschillen in activiteit van de epitheelcellen zelf.

De uitkomsten die in dit proefschrift zijn verwerkt komen overeen met die, welke uit de literatuur bij volwassenen en kinderen bekend zijn. (Auricchio en medewerkers¹, (1963), Plotkin en Isselbacher², (1964), Hämmerli en medewerkers³, (1965), Sheehy en Anderson⁴, (1965), Auricchio en medewerkers⁵, (1965), Kerry en Townley⁶, (1965) en Burke, Kerry en Anderson⁷ 1965.) Deze auteurs vermeldde de disaccharidase activiteit in eenheden per gram eiwit. Vele andere auteurs drukken de disaccharidase activiteit uit in eenheden per gram weefsel. Hierdoor wordt een onderlinge vergelijking moeilijk. De disaccharidase activiteit werd door ons berekend in eenheden per gram eiwit.

Auricchio, Rubino, Tosi, Semenza, Landholt, Kistler en

Prader¹, (1963), wezen op de constante verhouding, die gevonden wordt als men de enzymactiviteiten op elkaar betreft. Zij gebruikten de isomaltase activiteit als referentie en berekenden dus de verhouding tussen de maltase-, saccharase- en lactase activiteit ten opzichte van de isomaltase activiteit. Hierbij gingen deze auteurs uit van de veronderstelling, dat er één isomaltose splitsend enzym bestaat. Zoals vermeld in hoofdstuk III, §1 vond Veenstra in ons laboratorium op grond van onderzoek met kolom-chromatografie en hitte denaturatie sterke aanwijzingen dat er minstens twee isomaltose splitsende enzymen bestaan, terwijl eveneens werd aangetoond, dat er geen reden is om te veronderstellen dat er meer dan één lactose splitsend enzym in het slijmvlies van de dunne darm aanwezig is. Bovendien is het onderling verband tussen de α disaccharidasen (maltase, isomaltase, saccharase, trehalase enz.) niet met zekerheid bekend: het lijkt zeer wel mogelijk dat er slechts twee α disaccharide splitsende enzymen bestaan, waarvan de eerste activiteit vertoont ten opzichte van maltose en isomaltose en de tweede ten opzichte van maltose, isomaltose en saccharose.

Om deze redenen lijkt het juist om de verhoudingen te berekenen van de activiteit van de α disaccharidasen ten opzichte van de activiteit van de β disaccharidase (i. c. de lactase activiteit.) Deze verhoudingen worden dus vermeld in de hiervolgende tabellen. Bij de in de volgende paragrafen vermelde patientjes zullen deze verhoudingen van de α disaccharidase- ten opzichte van lactase activiteit vergeleken worden met de verhoudingen, zoals die gevonden werden in de disaccharidase activiteiten van het normale darmbiopt.

Zoals reeds in dit hoofdstuk is meegedeeld, wordt een zeer grote spreiding gevonden in de uitkomsten van de disaccharidase activiteitsbepalingen. Daardoor wordt ook een grote spreiding gevonden in de berekeningen van de verhoudingen van de maltase activiteit, de saccharase activiteit en de isomaltase activiteit ten opzichte van de lactase activiteit.

Om deze redenen hebben deze berekeningen weinig waarde. De uitkomsten van de disaccharidase activiteitsbepalingen kunnen in drie groepen worden ingedeeld naar de plaats waar de biopsie werd verricht.

A. Disaccharidase activiteit bepaald uit een biopt van het jejunum slijmvlies, enkele centimeters na de bocht van Treitz (24 biopten) (tabel 1).

B. Disaccharidase activiteit bepaald uit een biopt van het duodenum slijmvlies, enkele centimeters voor de bocht van Treitz. (11 biopten). (tabel 2).

C. Disaccharidase activiteit bepaald uit het ileum slijmvlies van twee zuigelingen. Dit materiaal werd verkregen door een operatie (tabel 3).

Uit de uitkomsten blijkt, dat de activiteit van α en β disaccharidasen van het jejunum slijmvlies van het begin van het jejunum iets hoger gevonden wordt dan de activiteit van α en β disaccharidasen van het duodenum slijmvlies (uitgezonderd de saccharase

Nr Patient	Leeftijd	Lactase	Saccharase	Isomaltase	Maltase	M/L	S/L	I/L
31	2 weken	52	44	73	184	3.54	0.84	1.40
35	2 weken	10.6	38	72	116	10.94	3.58	6.77
19	2 weken	43	46	64	137	3.19	1.06	1.49
5	3 weken	42	57	176	333	7.93	1.36	4.19
41	3 weken	51	50	-	233	4.57	0.98	-
58	3 weken	95	80	104	222	2.34	0.84	1.09
30	4 weken	148	115	132	259	1.75	0.77	0.89
27	5 weken	76	85	106	227	2.98	1.12	1.39
36	6 weken	87	101	188	415	4.77	1.16	2.16
50	10 weken	56	58	63	234	4.15	1.03	1.12
21	3 maanden	42	49	94	198	4.71	1.16	2.24
17	5 maanden	51	86	-	379	7.43	1.68	-
1	6 maanden	16.2	22	76	162	10.00	1.36	4.69
32	7 maanden	65	107	200	473	7.27	1.63	3.08
3	7 maanden	44	84	67	211	4.79	1.91	1.52
55	7½ maand	62	58	100	197	3.14	0.93	1.61
49	8 maanden	56	70	121	267	4.76	1.25	2.16
4	10 maanden	15.6	40.8	79	157	10.06	2.61	5.06
7	10 maanden	44	92	192	354	8.04	2.09	4.36
9	1 jaar	49	86	94	113	2.30	1.75	1.92
2	1 3/12 jaar	51	116	234	298	5.84	2.77	4.59
38	2 jaar	41	101	127	352	8.58	2.46	3.09
8	6 10/12 jaar	39	54	108	205	5.25	1.32	2.77
37	11 9/12 jaar	10.5	36	71	194	18.47	3.43	1.76
	Gemiddeld	51.9	69.8	115.5	246.6	6.11	1.62	2.69
	Stand. Dev.	29.4	27.2	50.7	95	3.72	0.80	1.58

Tabel 1 Disaccharidase activiteit bepaald uit bipten van normaal jejunum slijmvlies. De disaccharidase activiteit is uitgedrukt in eenheden per gram eiwit, In deze tabel is tevens aangegeven de verhouding van de maltase activiteit (M), de saccharase activiteit (S) en de isomaltase activiteit (I) ten opzichte van de lactase activiteit (L).

Nr. patient	Leeftijd	Lactase	Saccharase	Isomaltase	Maltase	M/L	S/L	I/L
62	1 week	48	69	48	155	3.23	1.44	.00
57	2 weken	9,9	25	27	79	7.97	2.52	2.73
53	2 weken	53	86	40	167	3.15	1.62	0.92
40	3 weken	46	83	123	224	4.86	1.80	2.65
45	3 weken	43	61	126	301	7.09	1.42	2.89
56	6 weken	58	57	46	112	1.93	0.98	0.79
11	2 maanden	63	80	126	242	3.84	1.27	2.00
34	3 maanden	19	56	100	266	14.00	2.95	5.26
54	6 maanden	49	58	76	185	3.77	1.18	1.55
22	2 jaar	32	70	99	237	7.41	2.19	3.09
6	7 jaar 7 maanden	27	114	—	432	16.00	4.16	—
	Gemiddeld	40.7	69.0	82.0	218.1	6.55	1.95	2.28
	Stand. Dev.	16.6	22.5	37.6	97.0	4.57	0.94	1.35

Tabel 2 Disaccharidase activiteit bepaald uit bipten van normaal duodenum slijmvlies. De disaccharidase activiteit is uitgedrukt in eenheden per gram eiwit. In deze tabel is tevens aangegeven de verhouding van de maltase activiteit (M), de saccharase activiteit (S) en de isomaltase activiteit (I) ten opzichte van de lactase activiteit (L).

pat. nummer	Leeftijd	Lactase	Saccharase,	Isomaltase,	Maltase	M/L	S/L	I/L
46	36 uur	13	13	29	94	7.24	1.00	2.24
76	24 uur	32	51	115	263	8.22	1.59	3.59

Tabel 3 Disaccharidase activiteit uit normaal ileum slijmvlies van per operatie verkregen weefsel. De disaccharidase activiteit is uitgedrukt in eenheden per gram eiwit. Tevens is de verhouding van de maltase activiteit (M), de saccharase activiteit (S) en de isomaltase activiteit (I) ten opzichte van de lactase activiteit (L) aangegeven.

activiteit. Dit steunt de onderzoekingen van Newcomer en McGill⁸ (1966), die een hogere disaccharidase activiteit in het jejunum slijmvlies vonden dan in het duodenum slijmvlies.

De maltase activiteit is 5 à 6 maal zo hoog als de lactase activiteit, de saccharase activiteit is ongeveer $1\frac{1}{2}$ maal zo hoog als de lactase activiteit en de isomaltase activiteit is ongeveer $2\frac{1}{2}$ maal zo hoog als de lactase activiteit.

Bij slechts twee patienten kon de disaccharidase activiteit bepaald worden uit ileum slijmvlies. Dit is een te gering aantal, om hieruit conclusies te trekken voor de gemiddelde disaccharidase activiteit uit ileum slijmvlies.

In tabel 4 wordt een vergelijking gegeven tussen de uitkomsten van disaccharidase activiteitsbepalingen, vermeld in de literatuur en de eigen uitkomsten.

§2. *Saccharase-, isomaltase-, maltase deficiëntie.*

Onlangs werd in de Groninger Kinderkliniek een patientje met dit ziektebeeld geobserveerd, waarvanthans de beschrijving volgt:

1e. opname.

Jan P. werd geboren op 28 december 1965 met een geboortegewicht van 2800 gram. Zijn moeder was een 40-jarige primipara, na een kinderloos huwelijk van 15 jaar. Abortus of doodgeboorte waren niet voorgekomen. De graviditeit werd gecompliceerd door een ernstige toxicose (hypertensie, albuminurie en oedeem), waarvoor de moeder werd opgenomen in de Vrouwenkliniek van het Academisch Ziekenhuis te Groningen. Het bleek nodig vrijwel à terme een sectio caesarea te verrichten. Direct na de geboorte werden bij fysisch onderzoek van het kind geen afwijkingen gevonden. Wegens te weinig borstvoeding werd gevoed met een synthetische voeding (Almiron A, Nutricia), die als koolhydraat 3,7% saccharose, 3,7% dextrine maltose en 1% lactose bevat. De jongen kwam hierop niet in gewicht aan en kreeg diarree tot 6 à 7 maal per dag. De voeding werd goed genomen, het kind braakte niet en was huilerig. Op de leeftijd van 7 dagen werd hij overgeplaatst naar de Kinderkliniek. In de familie zijn geen gevallen van chronische diarree bekend; ook bestaat er geen consanguiniteit. Bij het fysisch onderzoek werd een opgezet abdomen gevonden, waarinluide darmgeruisen hoorbaar waren. Röntgenonderzoek van thorax en abdomen leverde geen afwijkingen op. Gewicht bij opname 2790 gram, lengte 49 cm.

De volgende laboratoriumonderzoekingen bleken normaal: bezinkingssnelheid der erythrocyten, haemoglobine, leucocytenaantal per mm^3 en differentiatie, chemische analyse inclusief electroforese van het serum.

Urine: albumen: negatief; reductie: negatief; sediment: geen afwijkingen. Normale uitscheiding van aminozuren. Kweekproef: steriel.

auteur	biopt uit duodenum of jejunum	volwassenen of kinderen	lactase	saccharase	maltase	isomaltase	M/L	S/L	I/L
Auricchio e.m. ¹ (1963)	jejunum	volw.	30,2 (6-54)	75,5 (24-152)	246 (70-456)	74,2 (27-136)	8,2	25	2,5
Plotkin en Isselbacher ² (1964)	?	volw.	50 (22-139)	82 (52-129)	180 (66-275)	80 (54-118)	3,6	1,6	1,6
Hämmerli e.m. ³ (1965)	jejunum	volw.	72 (7-285)	166 (49-325)	567 (217-1120)	—	7,8	2,3	—
Sheehy e.m. ⁴ (1965)	jejunum	volw.	49 (4-149)	104 (21-247)	335 (52-816)	—	6,6	2,1	—
Auricchio e.m. ⁵ (1965)	duodenum jejunum	kind volw.	31 (10-61) 107 (39-258)	60 (28-89) 173 (70-325)	219 (114-311) 593 (310-1120)	66 (35-91) 159 (65-268)	3,65	1,9	—
Kerry en Townley ⁶ (1965)	duodenum jejunum jejunum	kind volw.	41,7 (12-132) 40 (4-164)	98,9 (32-228) 71 (36-155)	292 (83-555) 249 (154-510)	97,4 (31-177) 86 (54-168)	7,0 6,2	2,37 1,77	2,3 2,15
Burke e.m. ⁷ (1965)	jejunum	kind	49 (14-132)	95 (32-228)	260 (83-615)	89 (31-177)	5,3	1,9	1,8
eigen gegevens	duodenum stand.dev. jejunum stand.dev.	kind kind	40,7 16,6 51,9 29,4	69,0 22,5 69,8 27,2	218,1 97,0 246,6 95,1	82,0 37,6 115,5 50,7	6,55 45,7 6,11 37,2	1,95 0,94 1,62 0,80	2,28 1,35 2,69 1,58

Tabel 4 Vergelijking tussen de uitkomsten vermeld in de literatuur en de eigen uitkomsten van de disaccharidase activiteitsbepalingen. De disaccharidase activiteit is uitgedrukt in eenheden gram eiwit.

Faeces kweekproef : geen pathogene microorganismen, geen parasieten, pH 5,5. 24 uren vetresorptie coëfficiënt 79 - 87%. (normaal voor deze leeftijd).

Zweetproef: normale waarden voor natrium en chlooruitscheiding, waardoor een pancreas fibrose niet waarschijnlijk werd.

Duodenaalinhoud: normale waarden voor lipase en amylase activiteit.

Het patientje werd behandeld met eiwitmelk (Nutricia) dat als koolhydraat 3,2% dextrine maltose en 1,6% lactose bevat. De diarree hield op en het jongetje kwam in gewicht aan. Toediening van de saccharose bevattende voeding resulteerde in waterdunne diarree, enkele uren na de toediening. Een voeding, die alleen lactose (7,3%) als koolhydraat bevat (Almiron M 2, Nutricia) werd goed verdragen, zonder diarree en met een normale toename van het lichaamsgewicht. Tijdens deze voedingsperiode, dus zonder dat er diarree was, werden enkele darm-slijmvlies biopsiën verricht en werden de perorale belastingsproeven uitgevoerd.

Resultaten:

I. Belastingsproeven.

a. monosacchariden (zie figuur 21).

De glucosecurve van het bloed na het per os toedienen van glucose gaf een stijging te zien van 76 mg% naar 192 mg%. Ook de belastingscurve na toedienen van glucose en fructose, de beide monosacchariden waaruit saccharose is opgebouwd vertoonde een normale tot zelfs hoge stijging. Zowel van de glucose als van de fructose werd $1\frac{1}{2}$ gram per kg lichaamsgewicht toegediend.

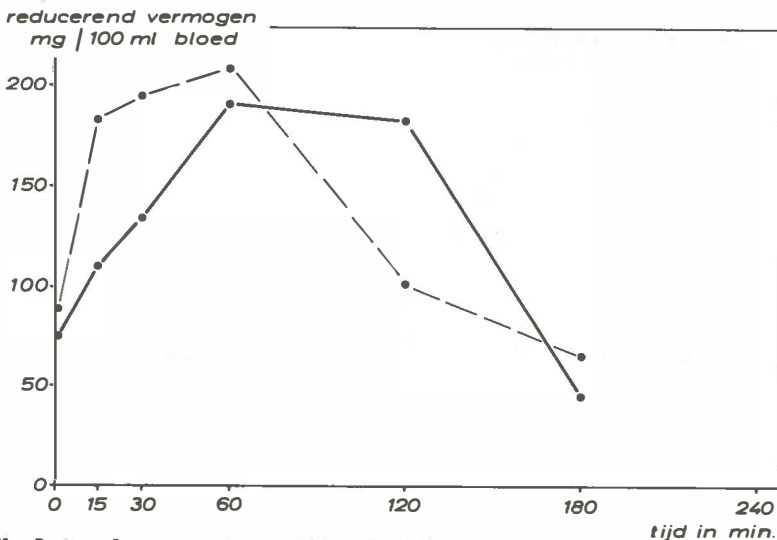


Fig. 21. Patient J.P. Glucose belastingscurve (o—o) en glucose fructose belastingscurve (o—o).

b. disacchariden (zie figuur 22 en 23)

De saccharose belastingscurve vertoonde het als kenmerkend voor deze aandoening beschreven vlakke verloop: er was een stijging van 13 mg%. Werde tegelijk met de saccharose saccharase (invertase) gegeven, dan werd een normale stijging van het bloedglucose gevonden. Een stijging van 86 naar 180 mg% werd gevonden. Bij gebrek aan isomaltose werd de belastingsproef uitgevoerd met palatinose. Isomaltose en palatinose worden waarschijnlijk door hetzelfde enzym gesplitst. Ook het verloop van deze bloedglucosecurve was vlak: het bloedglucose steeg 23 mg%.

De maltose belastingscurve vertoonde een normale stijging van 59 mg %.

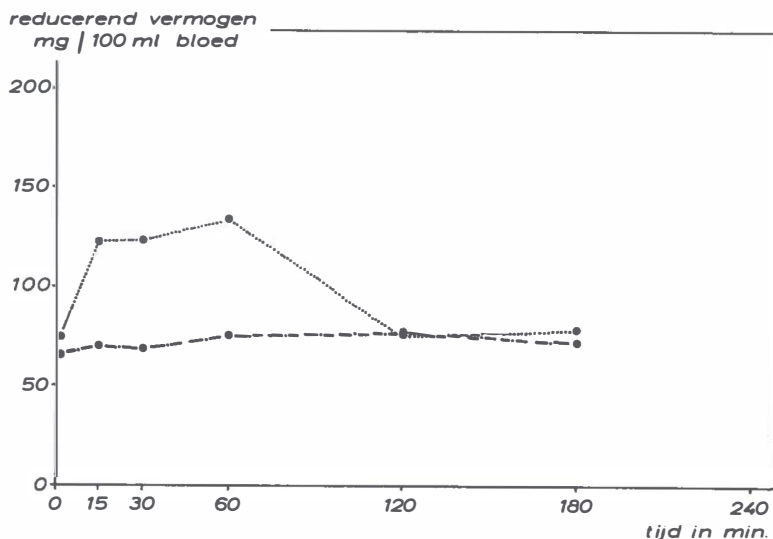


Fig. 22. Patient J.P. Maltose belastingscurve (o-----o) en palatinose belastingscurve (o---o).

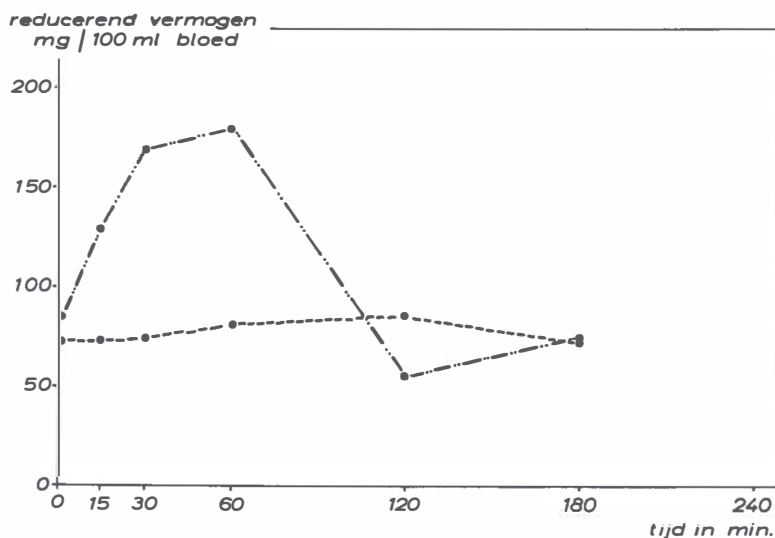


Fig. 23. Patient J.P. Saccharose belastingscurve (o---o) en saccharose belastingscurve onder gelijktijdige toediening van saccharase (o--o).

c. polysacchariden (zie figuur 24).

De zetmeel belastingscurve verliep vlak: het bloedglucose steeg van 82 mg% tot 94 mg%. Hierdoor werden de amylase, maltase en isomaltase activiteit getest. Werd glucamylase toegevoegd aan het zetmeel, dan werd een stijging verkregen van 76 naar 117 mg%, dus van 41 mg%. Door glucamylase wordt zetmeel afgebroken tot glucose.

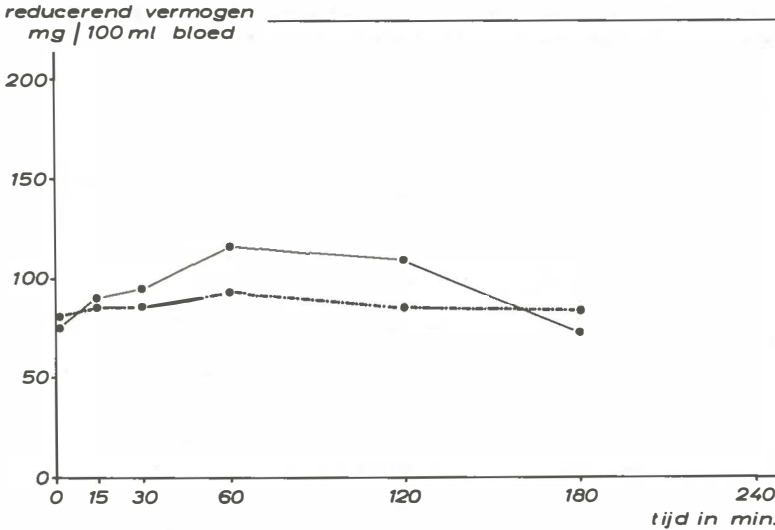


Fig. 24. Patient J.P. Zetmeel belastingscurve (o---o) en zetmeel belastingscurve onder gelijktijdige toediening van amylase (o—o).

II. Faecesonderzoek.

Tijdens de periode, dat het patientje werd gevoed met eiwitmelk, had de faeces een normale consistentie en was de defaecatie frequentie normaal. De pH van de faeces bedroeg 7 en de hoeveelheid melkzuur was 25 tot 30 mg%. Na de glucose-, de glucose en fructose tolerantietest bleef de faecesconsistentie normaal met een pH van 7. De hoeveelheid melkzuur werd niet verhoogd bevonden. Vier tot zes uren na de toediening van saccharose, palatinose en maltose trad een waterdunne diarree op. Na de saccharosetoediening daalde de pH van de faeces naar 4,6 en steeg de hoeveelheid melkzuur tot 315 mg%. Na toediening van palatinose daalde de pH tot 4,9 en steeg de hoeveelheid melkzuur tot 152 mg%. Ook na toediening van maltose werd een lage pH van de faeces gevonden (5,5) en een stijging van de hoeveelheid melkzuur tot 100 mg%, hoewel hier een normale stijging van het bloedglucose werd gevonden.

Bij de zetmeelbelasting trad een kort durende diarree op, waarbij de faeces pH daalde tot 6 en er een geringe stijging van de melkzuuruitscheiding tot 85 mg% gevonden werd. Dit wijst er op, dat er toch een gisting was opgetreden. Werd aan de saccharose invertase toegevoegd, dan trad er geen diarree

op, de faeces pH bleef neutraal en de hoeveelheid melkzuur bedroeg 30 mg%. Ook indien aan de zetmeel glucamylase werd toegevoegd trad geen diarree op, faeces pH en melkzuurscheiding bleven normaal (resp. 7 en 25 mg%). (zie tabel 5).

Door middel van dunne laag chromatografie waren na de saccharose en palatinose belasting deze disacchariden en de daaruit opgebouwde monosaccharide componenten in de faeces aantoonbaar. Na de andere belastingsproeven waren er geen suikers in de faeces aan te tonen. (fig.25)

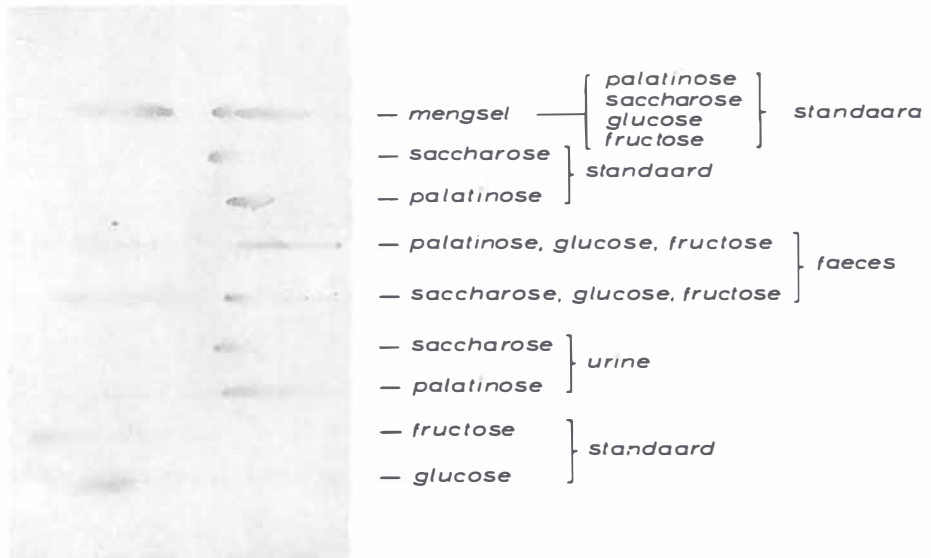


Fig.25. Patiënt J.P. Dunne laagchromatogram van koolhydraten in faeces en urine na de belastingsproeven met saccharose en palatinose.

III. Urine onderzoek.

Na de saccharose- en palatinose toediening werden met behulp van dunne laag chromatografie in de urine deze disacchariden aangetoond (Fig.25).

IV. Onderzoek van het slijmvlies.

- a. histologisch onderzoek. Voor histologisch onderzoek werd een biopsie verricht uit het overgangsgebied van duodenum naar jejunum, in de bocht van Treitz. Onder de prepareermicroscop, bij een vergroting van 120 tot 250 maal, waren de villi iets verbreed, met verder een normale structuur. Bij lichtmicroscopisch onderzoek werden geen afwijkingen gezien. De borstelzoom bleek geheel in tact.
- b. disaccharidase activiteit. Enzymbepalingen werden verricht op de leeftijd van 3 weken, 3 en 5 maanden (zie tabel 6).

Tijdens en na belasting met:	glucose	glucose-fructose	Saccharose	Palatinose	Maltose	Saccharose + saccharase	zetmeel	zetmeel + glucamylase	eiwitmelk voeding
Faeces pH	7.0	7.0	4.6	4.9	5.5	7.0	6	7.0	7.0
Faeces melk-zuuruitscheiding			315	152	100	30	85	25	25
Faeces suiker-chromatogram	neg.	neg.	saccharose fructose glucose	palatinose	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
Urine suiker-chromatogram	neg.	neg.	saccharose	palatinose	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.

Tabel 5 Patient J.P. Uitkomsten van het faeces en urine onderzoek tijdens en na de perorale belastingsproeven.

Leeftijd	Lactase	Saccharase	Isomaltase	Maltase	M/L	S/L	I/L
3 weken	36.2	2.9	17.5	35	0.96	0.08	0.48
3 maanden	63	5.7	39.8	82	1.30	0.09	0.63
5 maanden	71	2.1	35	58	0.81	0.03	0.49
12 maanden	63	7.4	31	74	1.18	0.12	0.19
24 maanden	94	3.1	59	103	1.10	0.03	0.63
Normaal	51.9	69.8	115.5	246.6	6.11	1.62	2.69
Stand. dev.	29.4	27.2	50.7	95	3.72	0.80	1.58

Tabel 6 Patient J.P. Uitkomsten van de disaccharidase activiteitsbepalingen uit bipten van het jejunum slijmvlies. De disaccharidase activiteit is uitgedrukt in eenheden per gram eiwit. Tevens is de verhouding van de activiteit van de α disaccharidasen (maltase (M), saccharase (S) en isomaltase (I) ten opzichte van de lactase activiteit (L) vermeld.

De lactase activiteit werd normaal gevonden. De saccharase activiteit is ongeveer 4% van de normale activiteit, de maltase activiteit is verminderd tot 14,3%; de isomaltase activiteit tot 12,5% van de normale activiteit. De palatinase activiteit was tot ongeveer 10% gereduceerd.

Bij dit patientje werd een saccharose-, isomaltose- en maltose intolerantie aangetoond, ten gevolge van een verlaging van de saccharase-, isomaltase- en maltase activiteit.

Het patientje werd tot de leeftijd van 8 maanden behandeld met een saccharose vrije voeding (Almiron M 2, Nutricia). Hierop had hij geen diarree. Zijn gewicht, dat aanvankelijk beneden de 3 percentiellijn lag, steeg in deze periode tot de 3 percentiellijn. Daarna kreeg het patientje een algemeen kleuterdieet, waaraan invertase en glucamylase (bi-myconase(R), Kon. Ned. Gist- en Spiritusfabriek te Delft) werd toegevoegd. De inhaalgroei liep door naar de 25 percentiellijn. Staken van dit enzympreparaat resulteerde weer in diarree.

2e opname.

Op de leeftijd van 1 jaar werd dit patientje weer opgenomen in de Kinderkliniek, om de saccharose tolerantie na te gaan. Het fysisch onderzoek leverde geen afwijkingen op. Lengte en gewicht: 25 percentiellijn. Laboratoriumonderzoek:

I. Perorale tolerantie tests. (fig.26).

De glucose tolerantie curve vertoonde een normale stijging van het bloedglucose. De maltose belastingscurve vertoonde een stijging van 53 mg%, bepaald aan het bloedglucose. Het bloedglucose steeg van 98 mg% naar 123 mg% tijdens de saccharose tolerantie test.

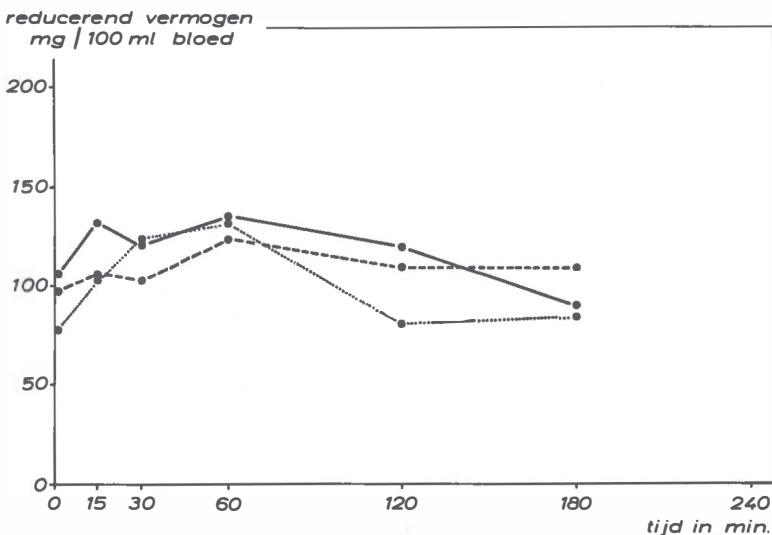


Fig. 26. Patient J.P. Glucose belastingscurve (o—o), maltose belastingscurve (o.....o) en saccharose belastingscurve (o---o).

II. Faeces onderzoek.

Tijdens de glucose tolerantietest trad geen diarree op, faeces pH 7. Van een melkzuurbepaling werd afgezien. Thans trad na de maltosebelasting geen diarree op, de faeces pH bleef 6,5 en de hoeveelheid melkzuur bedroeg 38 mg%. Drie uren na de toediening van saccharose trad diarree op. In 24 uur na de toediening van saccharose werd 390 gram faeces uitgescheiden, terwijl de totale hoeveelheid melkzuur gemiddeld 122 mg% bedroeg.

Tijdens de saccharose tolerantietest werden in de faeces glucose en fructose en in zeer geringe hoeveelheden saccharose aangetoond.

III. Urine onderzoek.

Nochtijdens de maltose, noch tijdens de saccharose tolerantietest konden suikers in de urine worden aangetoond.

IV. Dunne darmslijmvlies biopsie.

a. morfologisch onderzoek.

Bij onderzoek met de prepareermicroscoop werden in het biopt, genomen uit de bocht van Treitz, normale vingervormige vlokken gezien. Een histologische coupe is verder niet vervaardigd. Veranderingen waren dus niet opgetreden.

b. disaccharidase activiteitsbepaling.

De lactase activiteit werd normaal gevonden (63 E.) De saccharase activiteit bedroeg 7,4 E., De isomaltase activiteit 31 E. en de maltase activiteit 74 E. per gram eiwit (zie tabel 6).

3e opname

Op de leeftijd van 2 jaar werd Jan P. nogmaals opgenomen. Diarree had het patientje niet zolang hij werd behandeld met glucamylase en invertase (Bimyconase). Fysisch onderzoek: lengte 92 cm (90 percentiellijn), gewicht 13 kg (65 percentiellijn). Onderzoek naar de saccharose tolerantie.

I. Perorale belastingsproef met saccharose. (figuur 27)

De maximale stijging van het reducerend vermogen van het bloed bedroeg 13 mg%.

II. Faeces onderzoek.

Ongeveer 4 uur na de toediening van saccharose trad een zuur ruikende, waterdunne diarree op, waarvan de pH 4,7 bedroeg. De hoeveelheid melkzuur steeg tot 139 mg%, terwijl door middel van dunne laag chromatografie in de faeces fructose aantoonbaar was. Saccharose was niet aantoonbaar.

III. Urine onderzoek.

Na de belasting met saccharose was in de urine dit disaccharide aantoonbaar.

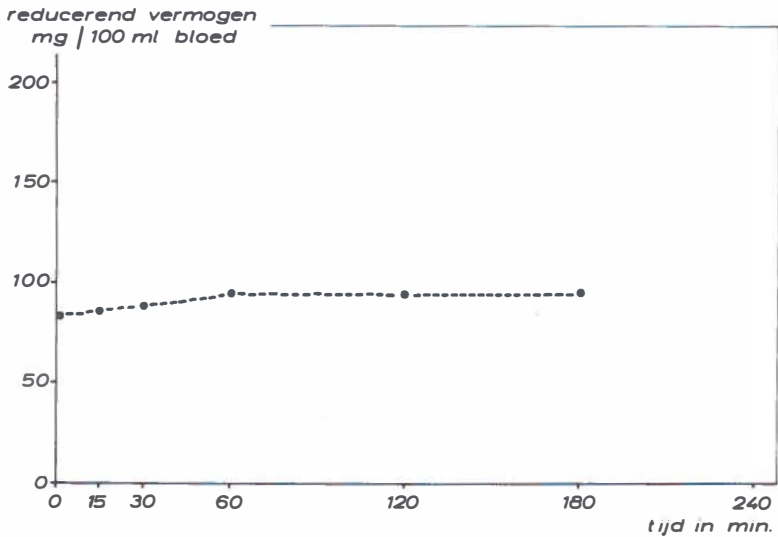


Fig.27. Patient J.P. Saccharose belastingcurve (o—o).

IV. Biopsie van het dunne darmslijmvlies.

a. Morfologische onderzoek.

Weer werden onder de prepareermicroscoop normale vingervormige vlokken gezien, dus waren morfologisch geen veranderingen opgetreden.

b. Disaccharidase activiteitsbepaling.

De lactase activiteit bedroeg 94 E., de saccharase activiteit 3,1 E., de isomaltase activiteit 59 E. en de maltase activiteit 103 E. per gram eiwit (tabel 6).

Samenvatting:

Patientje dat op de leeftijd van 7 dagen in de Kinderkliniek wordt opgenomen. Reeds toen was er diarree. Door middel van perorale belastingsproeven kan tijdens de eerste opname een intolerantie aangetoond worden voor saccharose, palatinose, maltose en zetmeel. In het darmbiopt worden geen morfologische veranderingen gevonden. De activiteit van saccharase, isomaltase en maltase wordt verlaagd gevonden.

Na 1 jaar is de maltose intolerantie niet meer aantoonbaar, wel de saccharose intolerantie.

De activiteit van saccharase, isomaltase en maltase is nog verlaagd. Patientje wordt behandeld met saccharase en glucamylase (Bimyconase) waarop hij normaal in gewicht aankomt en geen diarree heeft.

Na twee jaar blijkt de saccharose intolerantie nog te bestaan, wat overeenkomt met de verlaagde saccharase activiteit, bepaald uit het slijmvliesbiopt. De isomaltase activiteit wordt thans hoger gevonden dan bij de vorige bepalingen.

Discussie:

a. klinisch beeld.

Bij het door mij beschreven patientje wordt een intolerantie aangetoond voor saccharose, palatinose, maltose en zetmeel, terwijl na één jaar nog slechts de saccharose intolerantie bestaat, waarbij het waarschijnlijk is dat de intolerantie voor palatinose en dus voor isomaltose eveneens nog bestaat. Palatinose en isomaltose worden waarschijnlijk door hetzelfde enzym gesplitst. Daar wij over onvoldoende palatinose beschikten kon geen perorale belastingsproef met palatinose worden uitgevoerd. De combinatie van saccharose-isomaltose en maltose intolerantie werd beschreven door Weyers, Van de Kamer, Dicke en IJsseling⁹, (1961) en door Rey, Frézal, Jos, Bauche en Lamy¹⁰, (1963). Hoewel het patientje tijdens de eerste opname wel diarree kreeg toen een perorale belastingsproef met maltose werd uitgevoerd, viel op dat er een normale stijging van het reducerend vermogen van het bloed optrad. Dit is verklaarbaar door aan te nemen, dat de totale maltase activiteit van de dunne darm te gering was om alle toegeediende maltose te splitsen. Een deel wordt wel gehydrolyseerd en vervolgens als glucose geresorbeerd, waardoor het bloedsuikerverloop wordt verklaard, terwijl een deel niet wordt gehydrolyseerd en dus niet wordt geresorbeerd, waardoor een gistingsdiarree ontstaat. Na een jaar is de totale maltase activiteit van de dunne darm toegenomen, mogelijk door toename van de lengte van de dunne darm, zodat de toegeediende maltose wel geheel gesplitst kan worden. De zetmeel intolerantie is dan op dezelfde wijze verklaarbaar: de hoeveelheid maltose, gevormd uit amylopectine en amylose gaat de totale maltase capaciteit te boven. Daar tevens de isomaltase activiteit verlaagd is, is ook de hydrolyse van isomaltose (eigenlijk 1-6 α oligosaccharide, zie hoofdstuk II) gestoord.

Anderson en medewerkers¹¹, (1962) wijzen erop dat de zetmeel intolerantie op oudere leeftijd onbelangrijk is, maar op de jonge leeftijd wel op de voorgrond kan staan. Davidson¹², (1967) bevestigde dit gegeven.

Auricchio, Dahlqvist, Mürset en Prader¹³, (1962) wezen erop, dat de saccharase deficiëntie altijd gepaard gaat met een isomaltase deficiëntie. Deze combinatie werd bij het hierboven beschreven patientje eveneens gevonden.

Een interessant probleem is de klinische verbetering van de intolerantie voor saccharose. Dit ziektebeeld is slechts bij vijf volwassenen beschreven. Het mechanisme van deze verbetering is niet bekend. Prader, Semenza en Auricchio¹⁴, (1963) vermelden de hypothese, dat op een wat oudere leeftijd een toename in saccharase activiteit zou optreden, dus het beeld van een "verlate enzymrijping". Gedurende de ruim twee jaar, dat wij ons patientje konden vervolgen, werd geen toename in saccharase activiteit gezien, terwijl het patientje nog steeds diarree heeft indien saccharose per os wordt toegediend.

Een uitspraak hierover kan pas worden gedaan, indien bij een

patient over lange perioden darmslijmvlies biopsieën kunnen worden verricht en biochemisch onderzocht.

Het lijkt zeker niet uitgesloten dat andere factoren hierbij een rol spelen.

b. Enzymactiviteitsbepalingen. Indien de uitkomsten van de enzymactiviteitsbepalingen worden vergeleken met de door ons gevonden "normaal" waarden, dan blijkt de lactase activiteit normaal, dus 100% te zijn. De saccharase activiteit is bij de drie opnames 1 tot 4% van normaal, de isomaltase activiteit is bij de eerste opname ongeveer 20%, bij de tweede opname ongeveer 25% en bij de derde opname ongeveer 50% van normaal.

Een dergelijke toename wordt ook gezien bij de maltase activiteit: bij de eerste opname is de activiteit ongeveer 20%, bij de tweede opname ongeveer 30% en bij de derde opname ongeveer 45% van normaal.

Beschouwen we echter de verhouding van de α disaccharidasen ten opzichte van de lactase activiteit, dan zijn deze verschillen niet aantoonbaar: bij de eerste opname is de verhouding van de maltase activiteit tot de lactase activiteit 1.00, bij de tweede opname 1.17 en bij de derde opname 1.10 (normaal 6.11 + 3.72). Wat betreft de verhouding van de saccharase activiteit ten opzichte van de lactase activiteit, hier worden respectievelijk gevonden: bij de eerste opname 0.12, bij de tweede opname 0.12 en bij de derde opname 0.03 (normaal 1.62 + 0.80). De verhouding van de isomaltase activiteit ten opzichte van de lactase activiteit geeft de volgende uitkomsten: bij de eerste opname 0.56, bij de tweede opname 0.49 en bij de derde opname 0.63 (normaal 2.69 + 1.58).

Bij de beschreven patient wordt dus een zeer sterk verlaagde saccharase activiteit gevonden, en een gereduceerde maltase- en isomaltase activiteit.

Op grond van deze uitkomsten zijn er wat de genetische afwijking bij deze ziekte betreft twee mogelijkheden: of er ontbreekt één enzym (gereguleerd door één structureel gen), dat zowel saccharase- als isomaltase- en maltase activiteit heeft of er ontbreken drie afzonderlijke enzymen, die door één operator gen worden gereguleerd. Zoals reeds in hoofdstuk II uiteen werd gezet, vond Veenstra in het laboratorium van de Kinderkliniek aanwijzingen, dat er twee α disaccharide splitsende enzymen bestaan, waarvan de eerste maltase-, isomaltase- en maltase activiteit heeft en de tweede alleen isomaltase- en maltase activiteit. Bij dit patientje werd gevonden, dat het eerstgenoemde enzym ontbreekt. Dit verklaart tevens dat er nog een aanzienlijke maltase- en isomaltase activiteit gevonden wordt.

Een vergelijking van de eigen bepalingen met uit de literatuur bekende uitkomsten van disaccharidase activiteitsbepalingen bij patienten met een saccharase-, isomaltase- en maltase deficiëntie, wordt gegeven in tabel 7. De enzymactiviteit is in deze tabel aangegeven in procenten van normaal.

c. Therapie van patienten met een saccharase-, isomaltase- en maltase deficiëntie.

Indien deze patienten worden behandeld met een saccharose

	<i>lactase</i>	<i>saccharase</i>	<i>isomaltase</i>	<i>maltase</i>	<i>palatinase</i>	<i>trehalase</i>
<i>Launiata</i> ¹⁵	100 %	20%	10%	15 %	-	100%
<i>Jansen, Que en Veeger</i> ¹⁶	100 %	± 1%	5 %-20 %	20 %	-	-
<i>Auricchio e.m.</i> ⁵	100 %	1 %	2,5%- 6 %	10%- 15%	-	-
<i>Anderson, Messer, Townley en Freeman</i> ¹⁸	<i>normaal</i>	<i>negatief</i>	<i>spoor</i>	?	-	-
<i>Burgess e.m.</i> ¹⁹	100%	1,5%	-	10%-40% (25 %)	13%-36% (25 %)	-
<i>Townley, Khaw en Shwachman</i> ²⁰	100%	1%	4,5%	14%	-	-
<i>Laws en Neale</i> ²¹	100 %	0,8 %-1%	-	15%	-	-
<i>Sontag</i> ¹⁷	100%	1%	1,3%	10%	-	-
<i>Burke e.m.</i> ⁷	100%	1%	5 %-20%	20%	-	100 %
<i>eigen gegevens</i>	100 %	2% - 4%	20 % - 50%	20%- 45 %	20 %	100 %

Tabel 7 Vergelijking van de uitkomsten van disaccharidase activiteitsbepalingen uit darmslijmvlies bipten van patienten met een saccharase-, isomaltase-, maltase deficiëntie met de eigen uitkomsten. De activiteit is uitgedrukt in procenten van de normaal waarden van

vrij dieet treedt geen gistingsdiarree op. Het door ons beschreven patientje werd gedurende de zuigelingenperiode behandeld met een saccharose vrije voeding en daarna werd aan de voeding de ontbrekende fermenten in de vorm van bimyconase (Kon. Ned. Gist en Spiritusfabr. te Delft) toegevoegd.

Hierop ontstonden geen verschijnselen van een gistingsdiarree. Om psychologische en praktische redenen gaat onze voorkeur uit naar behandeling met een enzympreparaat, boven een saccharose vrije voeding.

Opvallend is de groeicurve, waaruit blijkt dat door toediening van saccharose in de voeding een groeiachterstand ontstaat, die wordt opgeheven indien een saccharose vrije voeding wordt gegeven of indien saccharase en glucamylase aan de voeding worden toegevoegd.

§3. *Patienten met een glutengevoelige coeliakie.*

Zoals werd beschreven in hoofdstuk VI en VIII bestaat bij de coeliakie een ernstige atrofie van het slijmvlies van de dunne darm, gepaard gaande met een verlaging van de disaccharidase activiteit.

Door de vermindering van het resorberend oppervlak en de vermindering van de disaccharidase activiteit kan bij deze patienten een intolerantie voor disacchariden optreden. Enkele patienten met een glutengevoelige coeliakie worden hieronder besproken:

1^e patient: F. C.

1e opname.

Patient F.C., een jongen, werd op de leeftijd van 14 maanden in de Groninger Kinderkliniek opgenomen wegens een sinds ruim twee maanden bestaande diarree. Voordien had hij ook al enkele malen een korte diarreeperiode doorgemaakt. Verschillende voedingen waren geprobeerd om deze diarree te beïnvloeden, doch zonder resultaat.

Fysisch onderzoek: slecht gehumeurde kleuter. Aan hoofd, hart en longen werden geen afwijkingen gevonden; de buik was opgezet. Bij auscultatie waren luide darmgeruisen hoorbaar. Bij palpatie werden geen abnormale weerstanden in het abdomen aangetroffen. Lengte 77 cm (=50-75 percentiellijn), gewicht 8130 gram (= 3-10 percentiellijn.)

Laboratoriumgegevens: de bezinkingssnelheid der erythrocyten, haemoglobinegehalte, leucocyten aantal en differentiatie vielen normaal uit. Bij chemische analyse van het serum bleek het calciumgehalte verlaagd te zijn (8 mg%) ten gevolge van een verlaagd serum eiwitgehalte (3,9 g%, normaal + 6.5 g%). Electrophoretisch onderzoek van het serum vertoonde geen afwijkingen. In de urine werden bij routineonderzoek geen afwijkingen gevonden. Daar aan een resorptiestoornis werd gedacht, werd de xylose uitscheiding in de urine bepaald. Deze uitscheiding

bedroeg 12,5% van de per os toegediende hoeveelheid. (Normaal wordt ongeveer 20-25% in de urine uitgescheiden).

Faeces onderzoek: De consistentie was brijig, grijs van kleur. De 24 uren hoeveelheid faeces varieerde van 170 tot 300 gram, hetgeen voor deze leeftijd duidelijk te veel is. De zuurgraad bedroeg 5.5, hetgeen wijst op gisting. Uit de faeces werden geen pathogene darmbacteriën gekweekt. Verteringspreparaat (Soedan III kleuring) vet ++, vetzuren ++, amylum +. De vetresorptie coëfficiënt, bepaald over een driedaagse vetbalans bedroeg slechts 70% (normaal ongeveer 95%). Duodenaalinhoud: hierin bleek de lipase en amylase activiteit normaal te zijn. Röntgenologisch onderzoek: de handwortelfoto vertoonde kalkarmoede; de botleeftijd kwam overeen met de kalenderleeftijd. Het patientje werd voor de bestaande gistingsdiarree behandeld met eiwitmelk; dat als koolhydraat voornamelijk maltose bevat, terwijl ertevens geen gluten in voorkomen. Hierop normaliseerde de consistentie van de faeces zich en ook de defaecatie frequentie werd normaal. Het verdere onderzoek wees in de richting van een coeliakie. Laboratoriumonderzoek naar de mono- en disaccharide tolerantie.

I. Perorale belastingsproeven.

a. Monosaccharide belastingsproef. Na één week opname viel de glucose belastingscurve geheel vlak uit (fig. 28 curve I.) Er werd een stijging van 60 naar 75 mg% gevonden. Na drie weken opname werd nogmaals een onderzoek naar de glucose resorptie gedaan: daarop werd een stijging van 59 naar 81 mg% gevonden (fig. 28 curve II). Tien weken na de eerste glucose belastingscurve werd nogmaals een glucose belastingscurve gemaakt, waarbij een stijging van 76 naar 113 mg% werd gevonden (fig. 28 curve III).

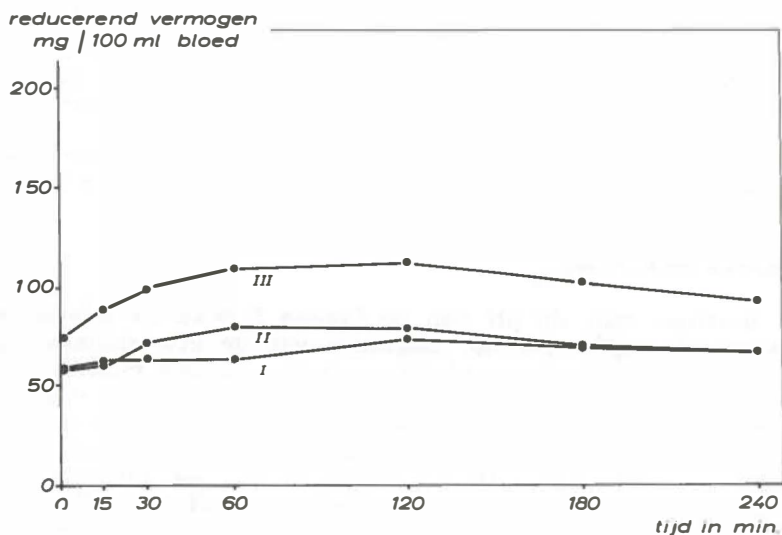


Fig. 28. Patient F.C. Glucose belastingscurves. Curve I na I week opname, curve II na drie weken opname, curve III na tien weken opname.

b. Disaccharide belastingsproeven. Zes weken na opname toen reeds gedurende deze tijd een glutenvrij, lactosearm dieet werd gegeven, werd een lactose belastingsproef gedaan: er werd een stijging van het bloedglucose gehalte van 50 naar 56 mg% gevonden (fig. 29 curve I). Toen zeven weken later de lactose belastingsproef werd herhaald, steeg het bloedglucose gehalte van 83 naar 110 mg% (fig. 29 curve II). De eerste belastingsproef met saccharose werd gedaan na zes weken opname, in welke periode reeds het glutenvrije dieet werd gegeven. Het bloedglucose gehalte steeg maximaal 30 mg% (fig. 29). Zeven weken later werd tijdens een saccharose belastingsproef nogmaals deze stijging van het bloedglucose gehalte gevonden.

Een maltose belastingsproef werd niet uitgevoerd, gezien de gunstige klinische reactie op een voeding, die dextrine-maltose bevatte.

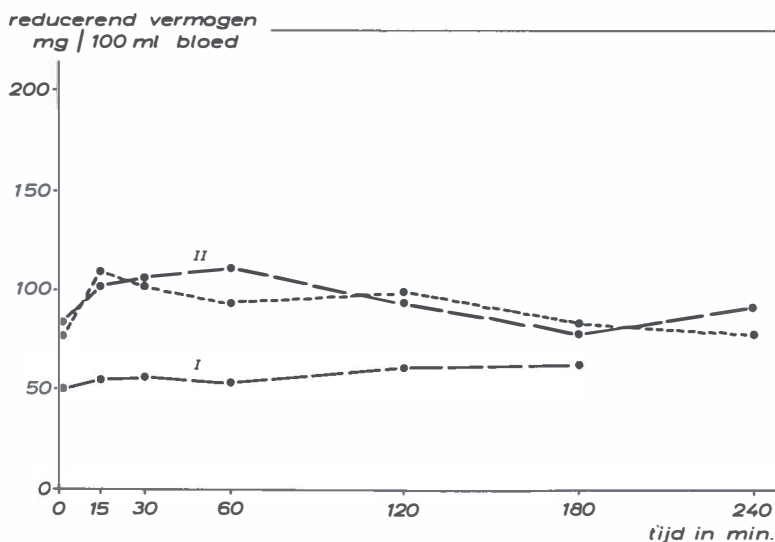


Fig. 29. Patient F.C. Lactose belastingscurves. (o—o). (Curve I na zes weken opname, curve II na dertien weken opname.) Saccharose belastingscurve, na zes weken opname. (o---o).

II. Faeces onderzoek.

Bij opname was de pH van de faeces 5,5 en de hoeveelheid melkzuur 60 mg%. Na het beginnen van de eiwitmelk voeding werd de pH 7 en de hoeveelheid melkzuur daalde naar normale waarden, variërend tussen 20 en 30 mg%. Na de eerste glucose tolerantietest trad geen diarree op; de faeces pH daalde naar 6 en er werd een geringe stijging gevonden van de hoeveelheid melkzuur tot 50 mg%. Bij de volgende glucose tolerantietests trad eveneens geen diarree op en de faeces pH bleef 7. Enkele uren na toediening van lactose trad wel diarree op. De faeces pH daalde naar 4,9 en de hoeveelheid melkzuur steeg tot 180 mg%. Bij de tweede lactose belastingstest bleef de faecesconsistentie

normaal; er werd een pH gevonden van 6,5 met een normale hoeveelheid melkzuur (33 mg%). Na geen van de twee saccharose tolerantieproeven kreeg het patientje diarree en bleef de pH van de faeces constant tussen 7 en 6,5. Ook de hoeveelheid melkzuur bleef binnen normale grenzen.

Na de eerste lactose belasting was in de faeces lactose, glucose en galactose aantoonbaar. (Tabel 8).

III. Urine onderzoek.

Suikerchromatografie werd niet verricht.

IV. Biopsie van het slijmvlies van de dunne darm.

- a. morfologisch onderzoek. Onder de prepareermicroscoop bleek de mucosa vlak voor de bocht van Treitz (dus in het laatste deel van het duodenum) geheel vlak te zijn. Lichtmicroscopisch onderzoek bevestigde het onderzoek met de prepareermicroscoop: Atrophia subtotalis mucosae duodeni. Het epitheel is op enkele plaatsen cilindrisch maar op veel plaatsen verlaagd tot kubisch epitheel. De borstelzoom is onzichtbaar. De cryptelaag is in dikte toegenomen en bevat voornamelijk een plasmocellulair infiltraat. Dit beeld pleit voor de diagnose coeliakie. Nadat het patientje gedurende drie maanden werd behandeld met een glutenvrij dieet, werd bij morfologisch onderzoek van het duodenum-slijmvlies nauwelijks een verbetering gevonden.
- b. Disaccharidase activiteitsbepalingen. De disaccharidase activiteit uit duodenum slijmvliesbiopsen werd bepaald één week, veertien dagen, en drie maanden na opname. In deze periode werd het patientje dus reeds behandeld met een glutenvrij dieet. Bij de eerste bepalingen werden de lactase-, saccharase- en maltase activiteit zeer sterk verlaagd gevonden. Bij de derde bepaling, na drie maanden behandeling, was de disaccharidase activiteit iets toegenomen. Er was wel een zeer gering functioneel herstel van het duodenum slijmvlies, hoewel dit morfologisch nauwelijks aantoonbaar was (tabel 9).

Op grond van het malabsorptiesyndroom, het atrofisch darm-slijmvlies en de gunstige reactie op een glutenvrij dieet werd de diagnose glutengevoelige coeliakie gesteld. Aanvankelijk werd het patientje behandeld met eiwitmelk, dat behalve weinig melksuiker en geen rietsuiker glutenvrij is. Hieraan werd gehomogeniseerd vlees en gehomogeniseerde groente toegevoegd. De consistentie van de faeces werd hierop normaal en de defaecatie frequentie daalde naar één maal per dag. Het gewicht nam geleidelijk toe tot het patientje via de 90 percentiëlijn groeide. In de lengte groeide hij in het begin weinig, om daarna toch via de 75 percentiëlijn te groeien. De vetresorptie coëfficiënt steeg in ongeveer 4 maanden behandeling met een glutenvrij, lactose- en saccharose arme voeding tot 96%, berekend over een drie-

	Opname	Tijdens voeding met dextrine- maltose	Glucose- belastings- proef I	Glucose- belastings- proef II+III	Lactose- belastings- proef I	Lactose- belastings- proef II	Saccharose- belastings- proef I	Saccharose- belastings- proef II
Faeces pH	5.5	7.0	6.0	7.0	4.9	6.5	6.5	7.0
Faeces melkzuur (mg%)	60	30	50	25	180	33	30	25
Faeces suiker- chromatogram	-	-	neg.	neg.	lactose glucose fructose	neg.	neg.	neg.

Tabel 8 Patient F.C. Uitkomsten van het faeces onderzoek tijdens en na de perorale belastingsproeven.

	Lactase	Saccharase	Isomaltase	Maltase	Morfologisch onderzoek
1e opname: 1 week - glutenvrij dieet	0.00	0,28	-	1.78	subtotale atrofie
14 dagen - glutenvrij dieet	0.07	0,64	-	3.1	subtotale atrofie
3 maanden - glutenvrij dieet	3.7	9.4	-	41.6	subtotale atrofie
2e opname: 11 maanden - glutenvrij dieet	3.8	14	51	57	partiële atrofie
3e opname: 30 maanden - "vrij" dieet	0	2.2	3.5	43	subtotale atrofie

Tabel 9 Patient F.C. Uitkomsten van disaccharidase activiteitsbepalingen uit bipten van het duodenum slijmvlies.
De disaccharidase activiteit is gedrukt in eenheden per gram eiwit..

daagse balansperiode. De uitscheiding van xylose in de urine steeg in die periode van 12,5% naar 20% van de peroraal toegediende hoeveelheid xylose, hetgeen een normale waarde is. Ook het serumeiwitgehalte werd normaal (7.2 g%). Gedurende 6 maanden werd een glutenvrije, lactose- en saccharose arme voeding gegeven.

Daarna werd het glutenvrije dieet gehandhaafd, maar geen beperkingen opgelegd wat betreft de hoeveelheid lactose en saccharose. Hierop kreeg het patientje geen diarree. Hij haalde op dit dieet de achterstand in lengte en gewicht in. Nadat de jongen gedurende 12 maanden een glutenvrij dieet had gekregen, werd hij weer opgenomen om de resorptieproeven te herhalen. Het fysisch onderzoek leverde geen afwijkingen op. Lengte: 88 cm (75 percentiellijn). Gewicht 15.6 kg (97 percentiellijn).

Laboratoriumgegevens: De bezinkingssnelheid der erythrocyten, het aantal leucocyten en de differentiatie van het witte bloedbeeld vielen, evenals het haemoglobinegehalte normaal uit. De vetresorptie coëfficiënt bedroeg 97% en was dus normaal. De hoeveelheid faeces per 24 uur was gemiddeld 120 gram. De xyloseuitscheiding in de urine was 25% van de per os toegediende hoeveelheid, en was eveneens normaal.

Onderzoek naar de mono-en disaccharide tolerantie:

I. Perorale belastingsproeven:

- a. Monosaccharide belastingsproef. Na toediening van glucose werd thans een stijging van het bloedglucosegehalte van 63 naar 104 mg% gevonden.
- b. Disacchariden. De lactose tolerantiecurve vertoonde thans een normaal verloop: een stijging van 37 mg% werd gevonden. Ook na toediening van saccharose werd een normale bloedsuikercurve gevonden.

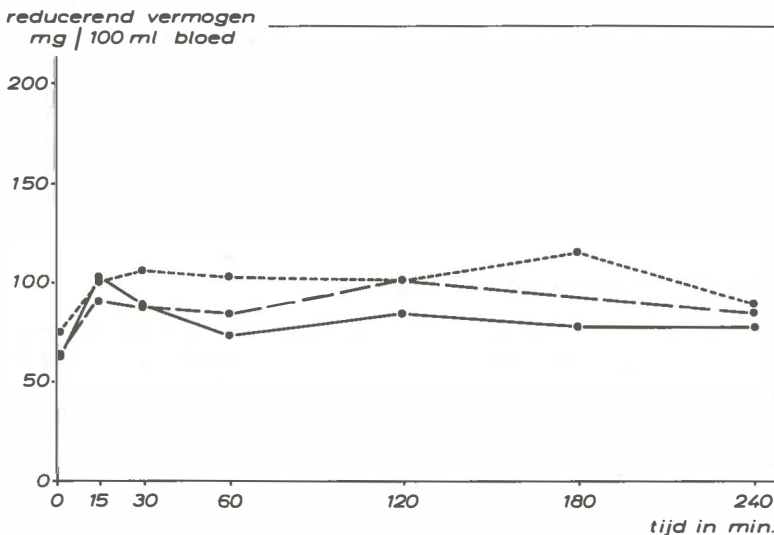


Fig. 30. Patient F.C. Glucose belastingscurve (o—o), lactose belastingscurve (o---o) en saccharose belastingscurve (o----o), na dat twaalf maanden een glutenvrij dieet werd voorgeschreven.

II. Faeces onderzoek.

Bij opname bleek de pH 7 te zijn en ook de hoeveelheid melkzuur was normaal (25 mg%). Na geen van de belastingsproeven trad nog diarree op. Er werd geen pH daling waargenomen, en de hoeveelheid melkzuur in de faeces bleef eveneens normaal. Het suikerchromatogram was na elke belastingsproef negatief.

III. Urine onderzoek.

In de urine waren door middel van dunne laag chromatografie geen suikers aantoonbaar na belasting met glucose, lactose of saccharose.

IV. Biopsie van het slijmvlies van de dunne darm.

- a. morfologisch onderzoek. Het biopt, genomen uit het overgangsgebied van duodenum naar jejunum (bocht van Treitz) vertoonde onder de prepareermicroscoop een richelpatroon. De vlokken zijn nog breed en plomp. In de coupe zijn duidelijk vlokken te zien, die echter nog verkort zijn.
De cryptelaag is verbreed.

- b. Disaccharidase activiteitsbepalingen:

De lactase activiteit bedroeg 3.8 E., de saccharase activiteit 14 E., de isomaltase activiteit 51 E., en de maltase activiteit 57 E. per gram eiwit, en deze zijn dus duidelijk toegenomen (tabel 9). Na deze opname werd het dieet niet streng meer gehouden. Daarop kreeg de jongen af en toe diarree, waarvoor hij op de leeftijd van bijna 4 jaar weer werd opgenomen. Bij fysisch onderzoek bleek de lengte en gewichtstoename normaal te zijn.

Laboratoriumonderzoek: Weer werden bij haematologisch onderzoek geen afwijkingen gevonden. De serumijzerwaarde en de latente ijzerbindingscapaciteit waren normaal. De vetresorptie coëfficiënt, bepaald over een driedaagse balans periode, bedroeg 97%. De gemiddelde hoeveelheid faeces per 24 uur was niet toegenomen. De uitscheiding van xylose in de urine bedroeg 22% van de per os toegediende hoeveelheid, en was normaal.

Onderzoek naar de disaccharide tolerantie:

I. Perorale belastingsproef. (figuur 31)

Van belasting met monosacchariden en saccharose en maltose werd ditmaal afgezien, wegens bij de vorige opname normaal gevonden belastingscurves. Na toediening van lactose steeg het reducerend vermogen in het bloed van 69 naar 125 mg%.

II. Faeces onderzoek.

Bij opname werd een normale pH gevonden (7) en ook de hoeveel-

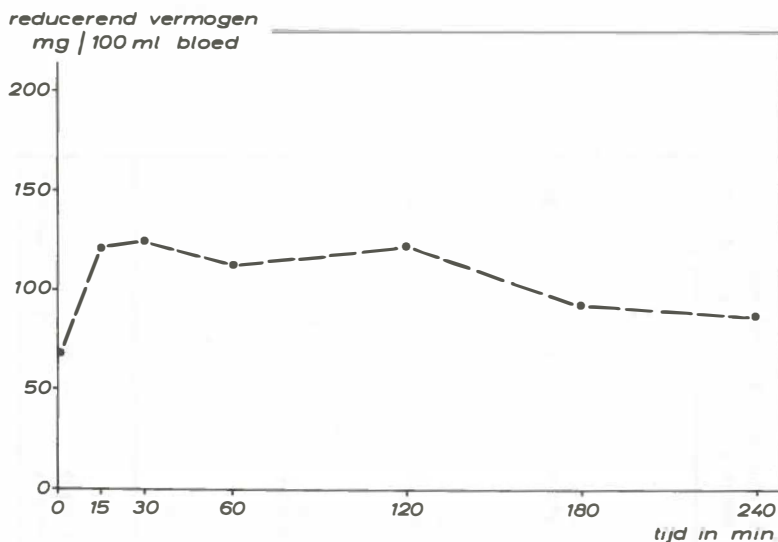


Fig.31. Patient F.C. Lactose belastingscurve. Het voorgeschreven glutenvrije dieet werd sinds bijna twee jaar niet streng gehouden.

heid melkzuur was normaal (22 mg%). Na toediening van lactose trad geen diarree op, de faeces pH bleef normaal (7,5). Er werd geen melkzuurbepaling verricht. Het suikerchromatogram van de faeces was negatief.

III. Urine onderzoek.

Na de toediening van lactose waren in de urine geen suikers aantoonbaar.

IV. Biopsie van het slijmvlies van de dunne darm.

- Morfologisch onderzoek. Onder de prepareermicroscoop werd hetzelfde beeld verkregen als gezien werd bij de eerste opname, dus het beeld van een subtotale atrofie. Ook in de histologische coupe viel de ernstige vlokatrofie op.
- Disaccharidase activiteit. De lactase activiteit bedroeg 0 E.; de saccharase activiteit 2,2 E.; de isomaltase activiteit 3,5 E. en de maltase activiteit 43 E., dus is er weer een ernstige vermindering van de disaccharidase activiteit (tabel 9).

Samenvatting:

14 maanden oud jongetje, opgenomen wegens diarree, welke blijkt te berusten op een disaccharide intolerantie bij een gluten-gevoelige coeliakie. Er is een hypoproteïnaemie en een steatorrhoe. De xylosetest is gestoord. Een belastingsproef met glucose en lactose uitgevoerd, is afwijkend, terwijl de saccharose belastingscurve subnormaal verloopt. Na het geven van een lactose- en saccharose arme en glutenvrije voeding volgt een regelmatige ge-

Opname	Hoeveelheid faeces per 24 uur.	Vetresorptie coëfficiënt.	Xylosetest.	Intolerantie voor:	Morfologie duodenum slijmvlies.	disaccha- ridase activiteit
I	tot 300 gram	70%	12.5%	glucose lactose	subtotale atrofie	L. 0.08 S. 0.28 I. -- M. 1.78
	Na drie maanden glutenvrij dieet: 120 gram	96%	20%	geen	subtotale atrofie	L. 3.7 S. 9.4 I. -- M. 41.6
II	Na 1 jaar glutenvrij dieet: 120 gram	97%	25%	geen	partiële atrofie	L. 3.8 S. 14 I. 51 M. 57
III	Ongeveer 2 jaar na opname II. Dieet niet meer streng glutenvrij: 140 gram	97%	22%	geen	subtotale atrofie	L. 0.0 S. 2.2 I. 3.5 M. 43

Tabel 10 Patient F.C. Samenvatting van de uitkomsten van de belangrijkste laboratoriumgegevens en onderzoeken van het duodenum slijmvliesbipt. (Disaccharidase activiteit in eenheden per gram eiwit).

wichtstoename. De faeces krijgt een normale consistentie. De vetresorptie coëfficiënten en de xylosetest worden normaal. Ook de belastingsproeven met glucose en lactose normaliseren zich. Bij morfologisch onderzoek van een biopsie uit het duodenum bij opname, wordt een subtotale slijmvliesatrofie gevonden. Het oppervlakte epitheel is afwijkend, en de borstelzoom is niet zichtbaar. De activiteit van α en β disaccharidasen is sterk verlaagd. 4 Maanden later als de klinische toestand en de vetresorptie reeds sterk verbeterd zijn, is er in het biopsie morfologisch nog nauwelijks verbetering opgetreden, terwijl de disaccharidase activiteit iets toegenomen is. Na 11 maanden, na het beginnen van een glutenvrij dieet, zijn in het biopsie vlokken te zien en is het plasmocellulair infiltraat verminderd. De activiteit van α en β disaccharidasen is toegenomen. Daarna wordt het dieet niet streng meer gehouden. Het darmfunctieonderzoek (vetresorptie coëfficiënt, xylosetest en belastingsproeven met koolhydraten) blijft echter normaal. In het biopsie, genomen na 1 jaar na de tweede biopsie, wordt weer een subtotale atrofie van het duodenum slijmvlies gezien, en ook de disaccharidase activiteitsbepalingen zijn hiermee in overeenstemming.

2e. patient: H. de V.

Dit meisje werd voor de eerste maal opgenomen in de Kinderkliniek op de leeftijd van 1 jaar en 4 maanden wegens vermoeidheid, onvoldoende lengte en gewichtstoename, slechte eetlust. Deze klachten bestonden destijds reeds ongeveer 5 maanden. Ze was steeds huilerig en slecht gehumeurd en had bovendien regelmatig zuur ruikende diarree.

Fysisch onderzoek: lengte 139 cm (25 percentiellijn), gewicht 31 kg (<25 percentiellijn). De slijmvliesen zijn matig doorbloed, de huid is bleek. Aan hoofd, hart en longen werden geen afwijkingen gevonden. Buik: opgezet, geen drukpijn. Geen abnormale weerstanden. Er is een zeer levendige peristaltiek hoorbaar. De gluteus musculatuur is "vlak". De spieren zijn hypotoon.

Laboratoriumgegevens: haemoglobine 6,0 g%, microhaematocriet 24%. Aantal leucocyten en differentiatie normaal.

Uitstrijkpreparaat: ernstig hypochroom beeld, microcytair met sterke anisocytose en poikilocytose. Serumijzer 6,5 γ %, latente ijzerbindings capaciteit 560 γ %, dus een duidelijke ijzer gebreksanemie.

Urine: reacties op albumen en glucose negatief. Sediment geen afwijkingen. Daar een resorptiestoornis waarschijnlijk was, werd de xylose uitscheiding in de urine bepaald: van de hoeveelheid toegediende xylose werd in 5 uur 10% in de urine uitgescheiden, dit is verlaagd.

Faeces: reactie op occult bloedverlies negatief. De 24 uren hoeveelheid varieert van 200 tot + 375 gram.

Verteringspreparaat: met een Soedan III kleuring werd veel vet

en vetzure naalden gevonden.

Vetresorptie coëfficiënt (over een driedaagse balansperiode) 75% (normaal \pm 95%).

De glucose tolerantie curve had een vlak verloop. Destijds bedroeg de stijging van het bloedglucose gehalte ongeveer 40 mg%.

Andere belastingsproeven werden toentertijd niet uitgevoerd. Op het klinisch beeld en de uitkomsten van het laboratorium onderzoek werd de diagnose coeliakie gesteld, waarna het patientje behandeld werd met een glutenvrij dieet. Tevens werd een oraal ijzerpreparaat toegediend, waarop het haemoglobine en de serum-ijzerwaarde zich normaliseerden. Dit dieet werd voortgezet tot een leeftijd van $7\frac{1}{2}$ jaar. Het meisje werd toen weer opgenomen wegens een diabetes mellitus. De vetresorptie coëfficiënt en de xylosetest vielen normaal uit. Het meisje werd ingesteld op een lang werkend insuline preparaat en kreeg een koolhydraat-, vet- en eiwitconstant dieet (diabetes dieet).

Gezien de normale uitkomsten van de resorptieproeven werd, om de diëtregeling voor de diabetes mellitus gemakkelijker te maken, het glutenvrij dieet niet verder gecontinueerd.

Ruim een jaar later werd het patientje weer opgenomen, daar ze soms buikpijnlachten had. De faeces was af en toe dun van consistentie. De diabetes mellitus was goed geregeld.

Fysisch onderzoek. Lengte 137 cm, gewicht 33,8 kg.

Afwijkingen werden bij het onderzoek niet gevonden.

Laboratoriumgegevens: Aanwijzingen voor een ijzergebreksanæmie werden niet gevonden. Bloedchemisch bestonden er geen afwijkingen. Xylosetest: van de hoeveelheid toegediende xylose werd in 5 uur 17,6% in de urine uitgescheiden (matig verlaagd). Faeces: de gemiddelde 24 uren hoeveelheid was 250 gram. Vetresorptie coëfficiënt 90% (laag normaal).

Onderzoek naar de koolhydraat tolerantie.

I. Perorale belastingsproeven. (figuur 32)

- a. Monosacchariden. Na belasting met glucose steeg het reducerend vermogen van het bloed van 94 naar 220 mg%.
- b. Disacchariden. Er werd slechts een belastingsproef met lactose uitgevoerd, waarbij een maximale stijging van het reducerend vermogen van het bloed van 74 mg% werd gevonden.

II. Faeces onderzoek.

Na de belasting met glucose en lactose trad geen diarree op, de zuurgraad bleef 7. Van een melkzuurbepaling en suikerchromatografie werd afgezien.

III. Urine onderzoek.

Door de bestaande diabetes mellitus was het niet mogelijk urine onderzoek op suikers te verrichten.

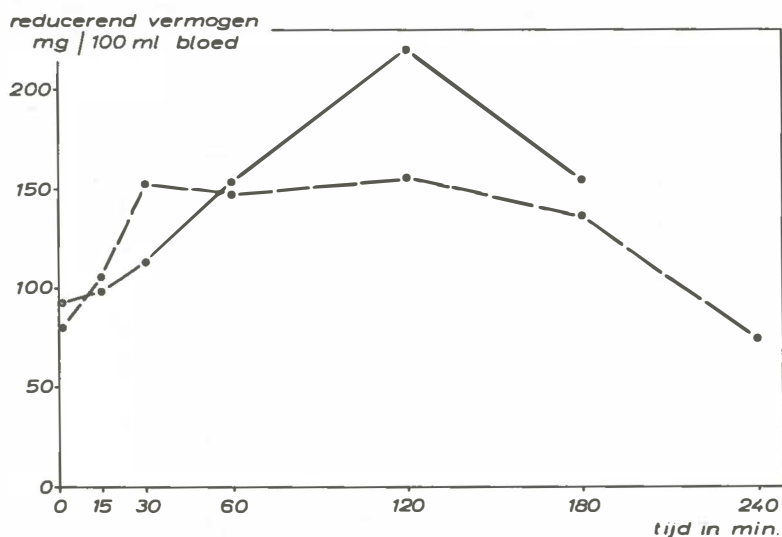


Fig. 32. Patiente H. de V. Glucose belastingscurve (o—o) en lactose belastingscurve (o—o).

IV. Dunne darmslijmvliesbiopsie.

- morfologisch onderzoek. In de prepareermicroscop werden geen vlokken gezien in het biopst uit de bocht van Treitz. De cryptemonden waren duidelijk zichtbaar. In de histologische coupe waren slechts aanduidingen van vlokken te zien. De borstelzoom was gedeeltelijk afwezig; de cryptelaag was verbreed en er was een toename van een plasmocellulair infiltraat.
- Disaccharidase activiteitsbepalingen. Evenals bij de vorige patient werden zeer lage waarden gevonden: lactase <1 E.; saccharase 11,2 E.; isomaltase 9. E. en maltase 20. E. per gram eiwit.

Bij het meisje bestond weer een malabsorptiesyndroom, gezien de uitkomsten van de xylosetest en de vetresorptie coëfficiënt. Een intolerantie voor koolhydraten werd niet aangetoond. De ernstige atrofische veranderingen van het darmslijmvlies pasten bij het beeld van de coeliakie. Het meisje kreeg weer een glutenvrij dieet voorgeschreven.

Nadat het patientje gedurende 9 maanden een glutenvrij dieet had gehouden, werd ze weer opgenomen. De diabetes mellitus was goed geregeld met 12 E. insuline novolente. Het meisje had in deze 9 maanden geen diarree gehad. Bij het fysisch onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. Wegens de bestaande diabetes mellitus werd ditmaal afgezien van het uitvoeren van perorale belastingsproeven. De vetresorptie coëfficiënt over een driedaagse belansperiode bedroeg 97%. De xylose uitscheiding in de urine was 20% van de peroraal toegediende hoeveelheid.

Er werd slechts een duodenum slijmvliesbiopsie uitgevoerd. Onder de prepareermicroscop waren thans korte bladvormige vlokken en richels te zien, een beeld van ernstige partiële atrofie;

Opname	Hoeveelheid faeces per 24 uur	Vetresorptie coëfficiënt	Xylosetest	Intolerantie voor:	Morfologie duodenum slijmvlies	Disaccharidase activiteit.
I	200-375 gr.	75%	10%	??	??	??
Na deze opname glutenvrij dieet. 6 $\frac{1}{2}$ jaar later opname wegens diabetes mellitus. Daarna glutenvrij dieet niet meer gecontinueerd.						
II	250 gram	90%	17.6%	geen	subtotale atrofie	L. <1 S. 11,2 I. 9 M. 20
Na deze opname streng glutenvrij dieet, gedurende 9 maanden.						
III	200 gram	97%	20%	geen	partiële atrofie	L. 3.2 S. 27 I. 55 M. 99

Tabel 11 Patiente H. de V. Samenvatting van de uitkomsten van de belangrijkste laboratoriumgegevens onderzoeken van het duodenum slijmvliesbipt. (Disaccharidase activiteit in eenheden per gram eiwit).

vergeleken met het vorige biopt echter een duidelijke verbetering.

Onderzoek naar de splitsingscapaciteit van disacchariden: de lactase activiteit bedroeg thans 3.2 E., de saccharase activiteit 27 E., de isomaltase activiteit 55 E., en de maltase activiteit 99 E. per gram eiwit. Ook deze waarden zijn toegenomen in vergelijking met de vorige biopsie.

Samenvatting:

Meisje, sinds de leeftijd van $1\frac{1}{2}$ jaar bekend met een gluten-gevoelige coeliakie, gepaard gaande met een gistingsdiarree en een ijzergebreksanaemie. De vetresorptie coëfficiënt en de xylosetest zijn gestoord. Tot de leeftijd van $7\frac{1}{2}$ jaar wordt dit meisje met gunstig resultaat behandeld met een glutenvrij dieet. Zij wordt dan opgenomen wegens een diabetes mellitus, waarna geen glutenvrij dieet meer wordt voorgeschreven. Daarna krijgt het meisje buikpijnklachten en af en toe diarree.

In de derde opname blijkt de vetresorptie coëfficiënt en de xylosetest laag normaal te zijn. Peroraal uitgevoerde belastingsproeven met koolhydraten geven normale uitkomsten. De diabetes mellitus maakt de interpretatie echter moeilijk; diarree treedt niet op. Bij morfologisch onderzoek van een duodenum slijmvliesbiopt wordt een subtotale vlokatrofie gevonden.

De activiteit van de α en β disaccharidasen is sterk verlaagd. Na 9 maanden, waarin een glutenvrij dieet wordt voorgeschreven, wordt bij morfologisch onderzoek van het darmslijmvliesbiopt een verbetering gevonden: er zijn thans korte vlokken zichtbaar. De activiteit van lactase, saccharase, isomaltase en maltase is duidelijk toegenomen. Ook de vetresorptie coëfficiënt en de xylosetest geven normale uitkomsten.

3e patient: J.T.

Deze jongen werd op de leeftijd van 16 jaar in de Kinderkliniek opgenomen, wegens een achterstand in lichamelijke en geestelijke ontwikkeling. De verwijzing geschiedde door de kinderpsychiatrische afdeling van deze universiteit. Vanaf de leeftijd van ongeveer 1 jaar had de patient frequent perioden van diarree. De defaecatie frequentie was in die tijd 6 tot 8 maal per dag. Later verminderde de defaecatie frequentie en werd de faeces brijig van consistentie met een grijze kleur. Op verschillende dieetmaatregelen verminderde de diarree wel, maar tegen het vierde levensjaar nam de diarree weer toe. Vanaf het vijfde jaar werd door een kinderarts een glutenvrij dieet voorgeschreven, waarop de lichamelijke en geestelijke ontwikkeling vooruit ging. Het glutenvrije dieet werd gecontinueerd tot het tiende levensjaar. Op het moment van opname had hij sinds zes jaar geen glutenvrij dieet meer gebruikt. Fysisch onderzoek: in tegenstelling tot wat men bij een coeliakie patient zou verwachten, was de voedingstoestand normaal. Er was geen

ontwikkeling van secundaire geslachtskenmerken. Lengte en gewicht zijn beide beneden de 3 percentiëlijn en passen bij een leeftijd van ongeveer 12 jaar. De botleeftijd, bepaald aan de röntgenfoto van de handwortel komt overeen met een leeftijd van 11 jaar en is dus ver achter bij de kalenderleeftijd.

Laboratoriumonderzoek: bezinkingssnelheid der erythrocyten, haemoglobinegehalte, leucocyten aantal en differentiatie zijn normaal. Het serumijzergehalte en de latente ijzerbindingscapaciteit zijn eveneens normaal. Aanwijzingen voor een hormonale stoornis als oorzaak voor deze groeiachterstand werden niet gevonden. Routine onderzoek van de urine leverde geen afwijkingen op. Daar met een resorptiestoornis moest worden rekening gehouden werd de uitscheiding van xylose in de urine bepaald na peroraal toedienen van xylose: de uitscheiding van d-xylose in de urine bedraagt 19% van de per os toegediende hoeveelheid xylose (normaal).

Faeces: de 24 uurs hoeveelheid faeces varieert van 170 tot 330 gram (matig verhoogd). De vetresorptie coëfficiënt, na een drie-daagse balans periode, is verminderd tot 80%. Kweekproeven leverden geen pathogene darmbacteriën op. pH van de faeces 7,5.

Onderzoek naar de tolerantie voor mono- en disacchariden.

I. Perorale belastingsproeven (figuur 33).

- a. monosacchariden. Na de toediening van glucose steeg het bloedglucose van 91 naar 137 mg%.
- b. disacchariden. Het bloedglucose steeg slechts 16 mg% na toediening van lactose, hetgeen wijst op een onvoldoende splitsing en dus onvoldoende resorptie. Na de belasting met saccharose steeg het bloedsuiker van 113 naar 139 mg%. Een maltose belastingsproef werd niet verricht.

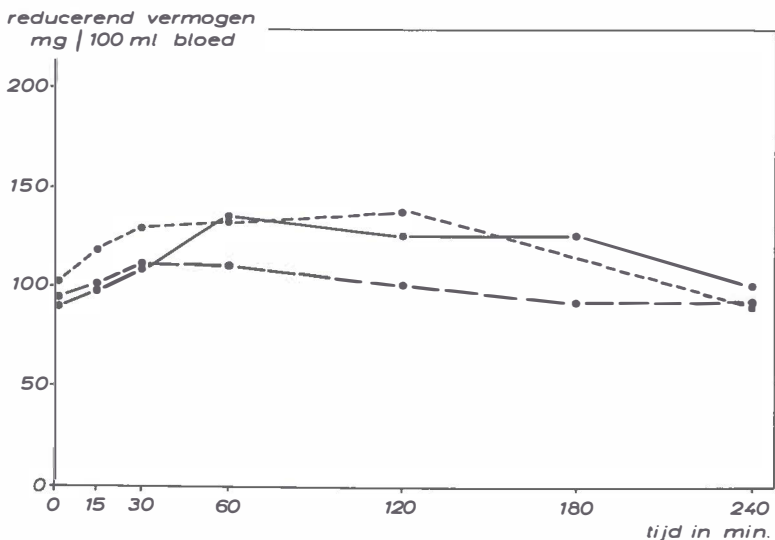


Fig. 33. Patient J. T. Glucose belastingscurve (o—o), lactose belastingscurve (o—o) en saccharose belastingscurve (o---o) voor de behandeling met een glutenvrij dieet.

II. Faeces onderzoek tijdens de belastingsproeven.

Na de belasting met glucose en saccharose trad geen diarree op. De patient had ook geen klachten over buikpijn. De faeces pH bleef in beide gevallen 7. Na de toediening van lactose kreeg de patient buikpijn. Vier uren na de toediening trad een diarree op, waarvan de pH 5 bedroeg. De hoeveelheid melkzuur liep op tot 85 mg%, hetgeen duidelijk een gisting aantoont.

Suikerchromatogram: na de belasting met glucose en saccharose waren in de faeces geen suikers aantoonbaar. In de faeces werd glucose, galactose en lactose gevonden na de belastingsproef met lactose.



Fig. 34. Patient J.T. Koolhydraat chromatogram van de faeces na de perorale belasting met lactose.

III. Urine onderzoek tijdens de belastingsproeven.

Na de lactose toediening werd een geringe hoeveelheid lactose in de urine aangetoond.

IV. Biopsie van slijmvlies van het duodenum.

De biopsieën werden genomen in het laatste deel van het duodenum. Onder de prepareermicroscoop werd het beeld van een subtotaal vlokatrofie gezien, dus de mucosa was geheel vlak zonder villi.

Enzym activiteitsbepalingen: er was in het biop, genomen in de bocht van Treitz, geen lactase activiteit aantoonbaar. De saccharase activiteit was 3,8 E., de isomaltase activiteit 8 E. en de maltase activiteit 15 E, dus ernstig verlaagd.

De normale voedingstoestand, en het ontbreken van duidelijke deficientie verschijnselen maken op het eerste gezicht de diagnose coeliakie niet waarschijnlijk. Aan de andere kant passen de groei-

achterstand, de steatorrhoe, de lactose intolerantie en de morfologische afwijkingen van het darmslijmvlies wel bij deze diagnose.

Ook de reactie op het reeds vroeger voorgeschreven gluten-vrije dieet wijst in deze richting. De patient kreeg een gluten-vrij dieet voorgeschreven, na een jaar werd hij weer opgenomen. In deze periode was hij ongeveer 5 cm in lengte toegenomen, terwijl de gewichtstoename ruim 8 kg bedroeg.

Fysisch onderzoek: secundaire geslachtskenmerken hebben zich nog niet ontwikkeld.

Laboratoriumgegevens: het haematologisch onderzoek is normaal.

Ook bij chemische analyse van het serum worden geen afwijkingen gevonden. Routine onderzoek van de urine is normaal. Faeces: de gemiddelde hoeveelheid per 24 uur bedraagt 170 gram. De vetresorptie coëfficiënt is geheel normaal geworden (98%). De uitscheiding van xylose in de urine bedraagt 25% van de per os toegediende hoeveelheid.

Onderzoek naar de tolerantie voor lactose:

I. Perorale belastingsproeven.

Gezien de normale uitkomsten bij belasting met glucose en saccharose werd geen belasting met deze suikers herhaald. Na belasting met lactose steeg het reducerend vermogen van het bloed van 68 mg% naar maximaal 107 mg%, een stijging van 39 mg%, de stijging is dus belangrijk verbeterd.

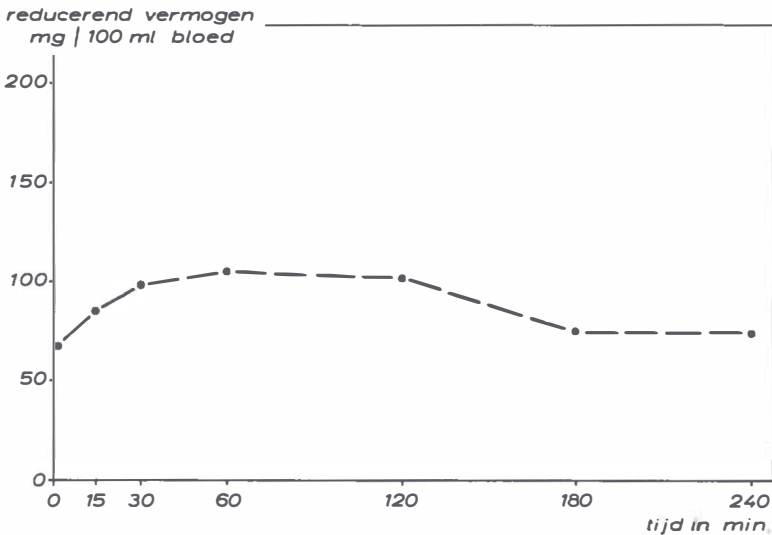


Fig. 35. Patient J. T. Lactose belastingscurve, nadat de patient gedurende twaalf maanden een glutenvrij dieet werd voorgeschreven.

II. Faeces onderzoek.

Na belasting met lactose trad geen diarree meer op, en de pH

Opname	Hoeveelheid faeces per 24 uur	Vetresorptie coëfficiënt	Xylosetest	Intolerantie voor:	Morfologie duodenum slijmvlies.	Disaccharidase activiteit
I	170-330 gr.	80%	19%	Lactose	subtotale atrofie	L. 0.0 S. 3.8 I. 8 M. 15
Na deze opname wordt een glutenvrij dieet voorgeschreven:						
II	170 gram	98%	25%	geen	partiële atrofie	L. 0.4 S. 9.0 I. 8 M. 45

Tabel 12 Patient J.T. Samenvatting van de uitkomsten van de belangrijkste laboratoriumgegevens en onderzoeken van het duodenum slijmvliesbiopt. (Disaccharidase activiteit in E per gram eiwit)

van de faeces bleef 7. Suikers waren in de faeces niet aantoonbaar. De hoeveelheid melkzuur bedroeg 25 mg% en is dus normaal geworden.

III. Urine onderzoek:

Na belasting met lactose werden geen suikers in de urine aangetroffen, in tegenstelling tot het onderzoek bij eerste opname.

IV. Biopsie van slijmvlies van de dunne darm.

- a. morfologisch onderzoek. Onder de prepareermicroscoop waren thans korte plompe bladvormige vlokken en richels te zien. In de histologische coupe van het biopt, genomen in de bocht van Treitz, bleek de cryptelaag nog duidelijk verbreed, en de villi verkort. In het stroma van de villi was het aantal plasmacellen nog toegenomen. Er waren korte vlokken zichtbaar, waarbij de borstelzoom nog onregelmatig opgebouwd was. Er is dus een duidelijke verbetering opgetreden.
- b. disaccharidase activiteitsbepalingen. De lactase activiteit was 0,4 E., de saccharase activiteit 9 E., de isomaltase activiteit 18 E. en de maltase activiteit 45 E. per g eiwit. Ook hier is een belangrijke verbetering opgetreden.

De disaccharidase activiteit is dus sinds de eerste opname toegenomen. Dit herhaalde onderzoek laat duidelijk de gunstige reactie op het glutenvrije dieet zien, zodat de diagnose glutengevoelige coeliakie hier gesteld kan worden. Dit is wel een vorm van glutengevoelige coeliakie, waarbij op latere leeftijd de retardatie in lichamelijke en geestelijke ontwikkeling op de voorgrond staat en de resorptie stoornis slechts bij nauwkeuriger onderzoek is aan te tonen, dit ondanks de ernstige atrofische veranderingen van het duodenumslijmvlies. Bij deze patient is de invloed van het dieet duidelijk: er is een toename in lengte groei en in gewicht, terwijl de vetresorptie coëfficiënt en de xylosetest normale uitkomsten geven.

Ook de atrofische veranderingen van het duodenumslijmvlies zijn minder sterk uitgesproken.

Samenvatting.

Jongen, die sinds de leeftijd van 1 jaar diarree heeft. Op de leeftijd van 5 jaar wordt de diagnose glutengevoelige coeliakie gesteld en van het 5e tot het 10e levensjaar krijgt hij een glutenvrij dieet, waarop een fraaie toename in lengte en gewicht volgt. Vanaf het 10e levensjaar wordt geen dieet meer voorgeschreven. Op de leeftijd van 16 jaar heeft hij een lichamelijke en geestelijke ontwikkeling van een jongen van 12 jaar. Bij opname blijken de vetresorptie coëfficiënt en de xylosetest afwijkend te zijn. Uit de belastingsproeven blijkt er een intolerantie te bestaan voor lactose. Een saccharose intolerantie kan niet worden bewezen. Morfologisch onderzoek van een duodenumslim-

vlies biopt toont het beeld van subtotale atrofie. De sterk verlaagde activiteit van de α en β disaccharidasen is hiermee in overeenstemming. Nadat de patient een jaar een glutenvrij dieet krijgt, wordt de vetresorptie coëfficiënt en de xylosetest normaal. Een intolerantie voor lactose kan niet meer worden aangetoond. Het duodenumslijmvlies biopt toont nu bij morfologisch onderzoek het beeld van een ernstige partiële vlokatrofie, terwijl de disaccharidase activiteit is toegenomen.

Bij de volgende twee patienten staat een ijzerresorptie stoornis op de voorgrond. De oorzaak daarvan blijkt een atrofie van het dunne darmslijmvlies te zijn. Deze atrofie vermindert op een glutenvrij dieet. Bij deze beide patienten is, in tegenstelling tot de vorige patient, geen stoornis in de lengtegroei opgetreden.

4e Patient: B.S.

Deze patient werd op de leeftijd van 9 jaar en twee maanden opgenomen wegens een ijzergebreksanaemie, die niet reageerde op per os toegediend ijzer. Hij produceerde één maal per dag faeces van een wat brijige consistentie. De kleur van de faeces was normaal. De consistentie van de faeces was dunner, indien de jongen veel melk dronk.

Fysisch onderzoek: Bleke jongen in normale voedingstoestand. Conjunctivae matig doorbloed. Er is een zacht systolisch geruis over alle ostia van het hart hoorbaar. Lengte 140 cm (90 percentiellijn), gewicht 30,3 kg (tussen 50 en 75 percentiellijn).

Laboratoriumonderzoek: de bezinkingssnelheid der erythrocyten bleek licht verhoogd. Haemoglobine 7,1 g%, haematocriet 24%, leucocyten aantal en differentiatie normaal. Uitstrijkpreparaat: hypochroom, microcytair bloedbeeld, poikilocytose en anisocytose. Serumijzer 13 γ %, latente ijzerbindingscapaciteit 400 γ %.

Occult bloedverlies kon niet worden aangetoond.

Urine: afwijkingen werden hierin bij routine onderzoek niet gevonden.

Faeces: de hoeveelheid faeces varieerde tussen 200 en 300 gram per 24 uur. De vetresorptie coëfficiënt bedroeg 80% en is verlaagd. De diagnose werd gesteld op een ijzer gebreksanaemie gepaard gaande met een, nog niet geheel duidelijk malabsorptie syndroom en de patient werd aanvankelijk behandeld met toediening van ijzer per os. De resultaten van deze therapie voldeden niet aan de verwachting; er trad geen reticulocyten stijging op, hoewel het haemoglobine gehalte langzaam steeg tot 10 g%. Tijdens poliklinische controle handhaafde het haemoglobine zich op ongeveer 9 g.%, onder dagelijkse toediening van een ijzerpreparaat.

Enige tijd later werd patient door de huisarts weer naar de Kinderkliniek verwezen, daar hij anaemisch bleef.

Op de leeftijd van 11 jaar en 9 maanden werd patient B.S. weer opgenomen. Fysisch onderzoek: lengte 147 cm (tussen 75 en 90 percentiellijn); gewicht 37,5 kg (75 percentiellijn).

Laboratoriumonderzoek: haemoglobine 10,4 g%; haematocriet 35%. Serumijzer 25 γ%, latente ijzerbindingscapaciteit 350 γ%. Er werden normale maagzuurwaarden gevonden. (totaal aciditeit 42, vrij zoutzuur 16 ml 0,1 n NaOH per 100 ml maagsap).

De xylosetest viel laag uit: er werd 11% van de per os toegediende xylose in de urine uitgescheiden.

De vetresorptie coëfficiënt bedroeg 85%.

Dunne darm slijmvliesbiopsie: onder de prepareermicroscoop werden geen vlokken in het duodenum slijmvlies gezien. De inmondingen van de crypten waren zichtbaar. Ook in de histologische coupe bleken er geen vlokken zichtbaar, de cryptelaag lijkt verbreed en er is een toegenomen infiltraat in het stroma. De histologische diagnose luidde: subtotaal atrofie van het duodenum slijmvlies. Het was aanvankelijk niet duidelijk waar we mee te maken hadden. Het algemene ziektebeeld deed nauwelijks aan een coeliakie denken, alleen de gestoorde vetresorptie coëfficiënt, de xylosetest en de slijmvliesatrofie waren hiermee in overeenstemming. De mogelijkheid werd overwogen of de slijmvliesatrofie het gevolg kon zijn van de ijzergebreksanaemie. De patient werd daarom poliklinisch behandeld met een intramusculair toe te dienen ijzerpreparaat (Jectofer), waarop het haemoglobinegehalte steeg tot 13,2 g% met een haematocriet van 40%. In totaal werd op deze wijze 400 mg ijzer toegediend.

Drie maanden na de tweede opname werd het patientje weer opgenomen. Fysisch onderzoek: lengte 149 cm, gewicht 37 kg (beide 75 percentiellijn).

Laboratoriumgegevens: haemoglobine 13,2 g%, haematocriet 40%. Serumijzer 53 γ% met een latente ijzerbindingscapaciteit van 250 γ%. De vetresorptie coëfficiënt bedroeg 84%. De xylosetest: 15,4% van de per os toegediende hoeveelheid xylose werd in de urine uitgescheiden (te laag). De anaemie was duidelijk verbeterd, doch de xylosetest en de vetresorptie coëfficiënt zijn beide nog gestoord. Duodenum slijmvliesbiopsie:

- a. prepareermicroscopie: er zijn enkele brede, bladvormige vlokken te zien.
- b. histologische coupe: er is een lichte verbetering te zien, nl. enkele korte vlokken. De kernrangschikking van het cilindrisch epitheel is onregelmatig, de borstelzoom lijkt regelmatig te zijn. In het stroma van de vlokken is een lymfoplasmocellulair infiltraat, met enkele eosinophile granulocyten. De cryptelaag is duidelijk verbreed. Er bestond dus nog een ernstige partiële (bijna subtotaal) atrofie.

Bij de op de derde opname volgende poliklinische controles werd geen ijzertherapie meer gegeven.

De volgende opname vond plaats na twee jaar, toen de patient weer door de huisarts naar ons werd verwezen, omdat er weer een anaemie was opgetreden. Klachten had de jongen op dat moment niet.

Fysisch onderzoek: lengte 155 cm (tussen 50 en 75 percentiellijn); gewicht 42,2 kg (50 percentiellijn).

Secundaire geslachtskenmerken zijn thans duidelijk ontwikkeld. Laboratoriumgegevens: haemoglobine 10 g%, haematocriet 33%,

leucocytenaantal en differentiatie normaal. Rode bloedbeeld: anisocytose, poikilocytose, hypochroom beeld. Serumijzer 8 $\gamma\%$, latente ijzerbindings capaciteit 480 $\gamma\%$, een duidelijk beeld van een ijzergebreks anaemie. Vetresorptie coëfficiënt 90%. Van de per os toegediende hoeveelheid xylose werd 10% in de urine uitgescheiden, deze beide uitkomsten zijn te laag.

Onderzoek naar de koolhydraat tolerantie:

I. Perorale belastingsproeven.

- a. Monosacchariden. De glucose tolerantiecurve: het totaal reducerend vermogen steeg van 79 naar 120 mg%.
- b. Disacchariden. Slechts de lactose belasting werd uitgevoerd. Na toediening van dit disaccharide steeg het totaal reducerend vermogen van het bloed van 80 naar 109 mg%.

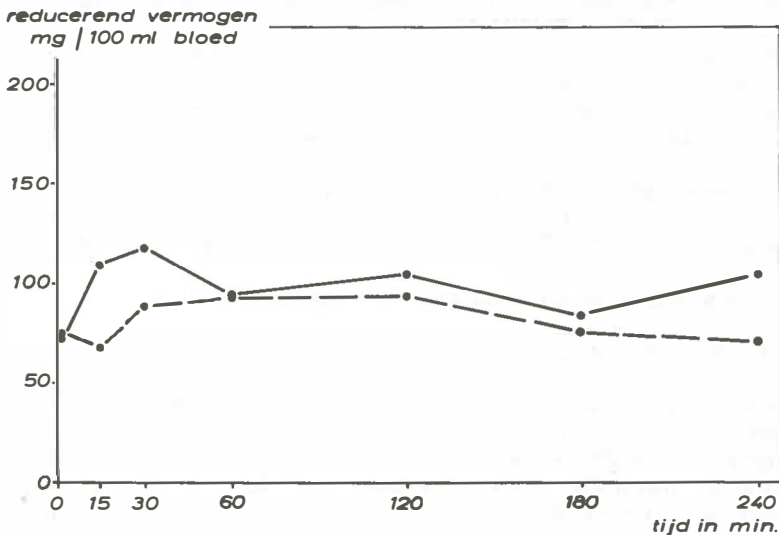


Fig.36. Patient B.S. Glucose belastingscurve (o—o), Lactose belastingscurve (o—o), voor de behandeling met een glutenvrij dieet.

II. Faeces onderzoek.

Na de belasting met glucose trad geen diarree op. De zuurgraad van de faeces bleef normaal (7,5). Van een melkzuurbepaling en een suikerchromatogram werd afgezien. Na de toediening van lactose produceerde de patient één maal faeces met een brijige consistentie, waarvan de zuurgraad daalde tot 6 en de hoeveelheid melkzuur slechts steeg tot 55 mg%. In de faeces was lactose en een geringe hoeveelheid glucose en galactose aantoonbaar.

III. Urine onderzoek.

In de urine werd kort na de belasting met lactose dit koolhydraat aangetoond.

IV. Dunne darmslijmvliesbiopsie.

- a. Morfologisch onderzoek: in de prepareermicroscoop en in de histologische coupes werd weer hetzelfde beeld gezien als bij de vorige opnamen, n.l. een subtotale atrofie. Er is hierin dus geen enkele verandering opgetreden.
- b. Disaccharidase activiteitsbepalingen: de lactase activiteit was zeer laag (<1 E). De saccharase activiteit bedroeg 8.5 E., de isomaltase activiteit 19 E. en de maltase activiteit 25 E. per gram eiwit.

Op deze gegevens meenden wij, ondanks het voor een coeliakie afwijkend ziekteverloop toch de reactie op een glutenvrij dieet te moeten nagaan. De resultaten hiervan waren gunstig. Het haemoglobinegehalte steeg tot 14 g%, een voor deze leeftijd normale waarde. Na 5 maanden dieet werd een serumijzerwaarde van 70 g%, met een latente ijzerbindingscapaciteit van 356 g%, gevonden, waarden die voor deze leeftijd als normaal mogen gelden.

Nadat deze patient gedurende 11 maanden een glutenvrij dieet kreeg voorgeschreven werd hij voor een hernieuwd onderzoek opgenomen. De jongen had in deze periode geen diarree gehad. Fysisch onderzoek: normale voedingstoestand. Conjunctivae goed geïnjecteerd. Verder werden geen afwijkingen gevonden.

Laboratoriumgegevens: haemoglobine 14.1 g%, microhaematocriet 45%. Aantal leucocyten en differentiatie van het witte bloedbeeld normaal. Serumijzer 75 g%, latente ijzerbindingscapaciteit 425 g%.

Onderzoek naar de tolerantie voor disacchariden:

I. Perorale belastingsproef. (figuur 37)

Na toediening van lactose werd een normale stijging van het bloed-glucose gehalte van 82 naar 132 mg% gevonden. Van andere belastingsproeven werd afgezien, daar de patient saccharose in de voeding in normale hoeveelheden goed kon verdragen, zonder dat hierbij diarree optrad.

II. Faeces onderzoek.

Na de toediening van lactose trad geen diarree op. De pH van de faeces bleef 7.0.

Door deze normale bevinding werd geen melkzuurbepaling en suikerchromatografie verricht.

III. Urine onderzoek.

Na de belasting met lactose konden geen suikers in de urine worden aangetoond.

IV. Onderzoek van het duodenum slijmvliesbiopsie:

- a. morfologisch onderzoek: doordat het biopsie erg klein was (3,8

Opname	Hoeveelheid faeces per 24 uur	Vetresorptie coëfficiënt	Xylosetest	Intolerantie voor:	Morfologie duodenum slijmvlies	Disacchari- dase activiteit.
I.	200-300 gram	80%	—	—	—	—
	Na deze opname werd peroraal een ijzerpreparaat toegediend zonder resultaat.					
II	200 gram	85%	11%	—	subtotale atrofie	—
	Na deze opname werd een intramusculair toe te dienen ijzerpreparaat toegediend, waarop het haemoglobinegehalte en de serumijzerwaarde zich normaliseerde.					
III	—	84%	15.4%	—	ernstige partiele atrofie	—
	Na deze opname werd geen extra ijzer meer toegediend, waarop geleidelijk weer een ijzergebrekstoestand ontstond.					
IV	175-200 gram	90%	10%	lactose	subtotale atrofie	L. 1 S. 8.5 I. 19 M. 25
	Na deze opname werd een glutenvrij dieet voorgeschreven. Hierop steeg het haemoglobinegehalte en de serumijzerwaarde tot normaal					
V	190 gram	95%	20%	geen	partiele atrofie	L. 1.4 S. 22 I. 43 M. 104

Tabel 13 Patient B.S. Samenvatting van de belangrijkste laboratoriumgegevens en onderzoeken van het duodenum slijmvliesbipt. (Disaccharidase activiteit in eenheden per gram eiwit).

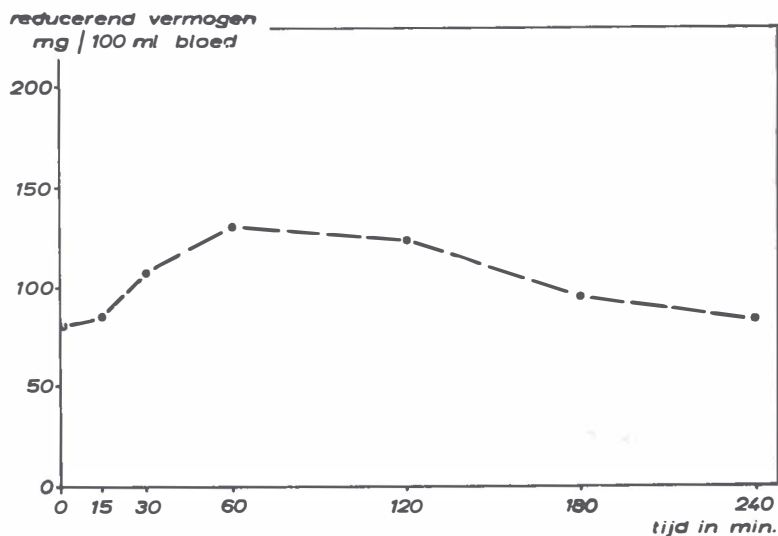


Fig. 37. Patient B.S. Lactose belastingscurve, nadat deze patient gedurende 11 maanden een glutenvrij dieet kreeg voorgeschreven.

mg) moest worden volstaan met onderzoek in de prepareer-microscoop. Er bleek een geringe verbetering te zijn opgetreden: het oppervlak van het biopt was bezet met korte en brede vlokken, die gedeeltelijk met elkaar vergroeid leken te zijn en zo de indruk van een richelpatroon gaven.

- b. De disaccharidase activiteit is toegenomen in vergelijking met de vorige biopsie: lactase activiteit 1,4 E., saccharase activiteit 22 E., isomaltase activiteit 43 E. en maltase activiteit 104 E. per gram eiwit.

5e Patient: E.S.

Dit patientje is de jongere broer van patient B.S. en werd op de leeftijd van 6 jaar opgenomen in de Kinderkliniek wegens een ijzergebreksanaemie, die niet reageerde op toediening van een oraal ijzerpreparaat. De faeces, twee maal per dag geproduceerd, had een brijfge consistentie, was grijs van kleur en had een typisch zure geur.

De jongen had buikpijnklachten bij gebruik van veel melk, reden waarom weinig melk- en melkprodukten werden gebruikt. Fysisch onderzoek: lengte 107 cm (10 percentiellijn), gewicht 18,3 kg (25 percentiellijn). De conjunctivae zijn matig gefnjlceerd. Er is een zacht systolisch geruis te horen over alle oatea van het hart. Lever noch milt zijn vergroot.

Laboratoriumgegevens: Bezinkingssnelheid der erythrocyten 8 mm in het eerste uur, haemoglobine 8,0 g%, microhaematocriet 27%, leucocyten aantal en differentiatie normaal. Uitstrijkpreparaat: hypochroom, microcytair bloedbeeld, anisocytose en poikilocytose. Serumijzer 20% met een latente ijzerbindingscapaciteit van 520 %. Er bestaat dus, evenals bij zijn broer, een duidelijke

ijzergebreksanaemie.

Urine: Bij routine onderzoek werden geen afwijkingen gevonden.

Faeces: met een Soedan III vetkleuring werd veel vet en vetzuren naalden in de ontlasting aangetoond, hoewel toentertijd een nauwkeurige balansstudie niet werd uitgevoerd. Op toediening van een oraal ijzerpreparaat trad geen reticulocyten stijging op, en ook het serumijzergehalte werd nauwelijks beïnvloed, terwijl de ijzerbindings capaciteit verhoogd bleef.

Onder poliklinische controle steeg het haemoglobinegehalte tot 10 g%, hoewel steeds een verlaagde serumijzerwaarde werd gevonden, terwijl de latente ijzerbindingscapaciteit verhoogd bleef. Geleidelijk verbeterde de consistentie van de faeces en de kleur werd normaal. Eerst op de leeftijd van ongeveer 10 jaar zagen wij deze patient weer, toen hij met zijn broer mee kwam, bij wie nog een anaemie bestond. De patient had geen buikpijnklachten meer. De faeces had een normale consistentie en ook de defaecatie frequentie was normaal. Fysisch onderzoek: lengte en gewicht lagen beide op de 25 percentiellijn, zodat hij iets van zijn achterstand in lengtegroei had ingelopen.

Laboratoriumgegevens: haemoglobinegehalte 12.7 g%, leucocyten aantal en differentiatie normaal. Uitstrijkpreparaat: licht hypochrome kenmerken, geen microcytose, wel poikilocytose en anisocytose. Serumijzergehalte 40 γ %, latente ijzerbindingscapaciteit 504 γ %. Er bestaat nog een duidelijke ijzergebrekstoestand. Bij routine onderzoek werden in de urine geen afwijkingen gevonden. De gemiddelde 24 uren hoeveelheid faeces bedroeg 140 gram. De vetresorptie coëfficiënt, bepaald over een driedaagse balansperiode, was 95% (normaal). Van de per os toegediende hoeveelheid xylose werd 30% in de urine uitgescheiden, een waarde die eveneens normaal is.

Onderzoek naar de koolhydraat tolerantie:

I. Perorale belastingsproeven: (figuur 38).

- a. Monosaccharide belastingsproef: na toediening van glucose steeg het bloedglucosegehalte van 78 naar 140 mg%.
- b. Disacchariden. Na toediening van lactose werd een maximale stijging van het reducerend vermogen van het bloed gevonden van 29 mg%, terwijl na toediening van saccharose een stijging van 45 mg% werd gemeten.

II. Faeces onderzoek.

Na de toediening van glucose en saccharose trad geen diarree op, terwijl de pH der faeces normaal bleef (7,2). Echter na de toediening van lactose kreeg de patient buikpijn, terwijl hij één maal brijfige faeces produceerde, waarvan de pH 6 bedroeg. De hoeveelheid melkzuur werd bepaald op 55 mg%. Van een melkzuurbepaling werd afgezien na de glucose en saccharose belasting. Na geen van de drie uitgevoerde belastingen waren suikers in de faeces aantoonbaar.

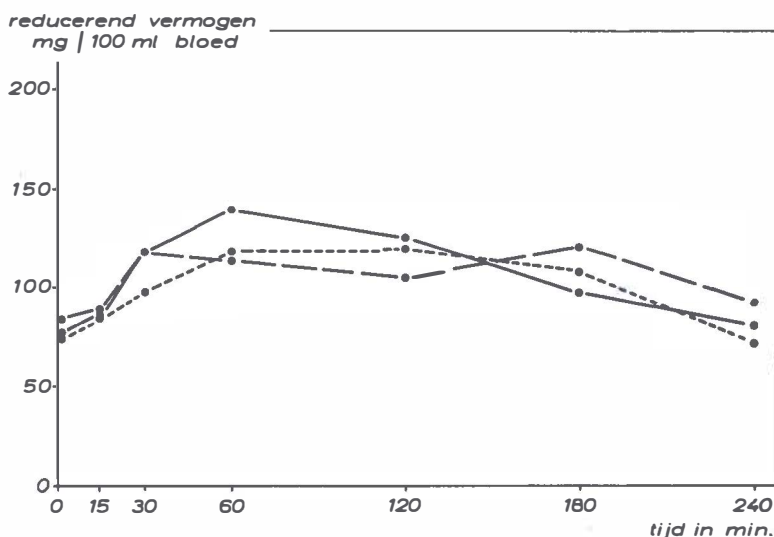


Fig. 38. Patient E. S. Glucose belastingscurve (o—o), saccharose belastingscurve (o-----o) en lactose belastingscurve (o—o) voor de behandeling met een glutenvrij dieet.

III. Urine onderzoek.

Alleen na de lactose belasting werd in de urine lactose gevonden.

IV. Dunne darmslijmvliesbiopsie:

a. morfologisch onderzoek. Onder de prepareermicroscop werd een ernstig atrofisch duodenum slijmvlies gezien. De vlokken ontbraken, terwijl enkele richels te zien waren. Het lichtmicroscopisch onderzoek mislukte helaas, doordat onvoldoende weefsel bij de hiervoor bestemde biopsie werd verkregen.

b. Disaccharidase activiteitsbepalingen. De disaccharidase activiteit werd sterk verlaagd gevonden: lactase activiteit <1 E., saccharase activiteit 19,3 E., isomaltase activiteit 43 E. en de maltase activiteit 102 E. per gram eiwit.

Bij deze jongen bestond een lichte ijzergebrekstoestand, vermoedelijk ten gevolge van de atrofische veranderingen van het duodenum slijmvlies. Ondanks het ontbreken van de steatorrhoe en de normale uitkomst van de xylosetest meenden wij op grond van de voorgeschiedenis en de aandoening van zijn broer, de patient toch te moeten behandelen met een glutenvrij dieet. Tijdens dit dieet steeg het haemoglobinegehalte tot 13.2 g%. Nadat het dieet vijf maanden gegeven was, werden normale waarden gevonden voor het serumijzergehalte (85 γ%) en voor de latente ijzerbindingscapaciteit (356 γ%). De jongen werd weer opgenomen, nadat hij gedurende 11 maanden een glutenvrij dieet kreeg voorgeschreven. Ook in deze periode had hij geen diarree gehad. Het fysisch onderzoek leverde geen afwijkingen op.

Laboratoriumgegevens: haemoglobine 13 g%. Leucocyten aantal en differentiatie van het witte bloedbeeld normaal. In het uitstrijkpreparaat waren geen duidelijke hypochrome kenmerken te zien. Serumijzer 85 $\gamma\%$, latente ijzerbindingscapaciteit 425 $\gamma\%$, zodat een duidelijke verbetering in dit opzicht was opgetreden. De vetresorptie coëfficiënt was normaal (95%), evenals de uitkomst van de xylosetest (25%).

Onderzoek naar de tolerantie voor lactose:

I. Perorale belastingsproef:

De maximale stijging van het bloedglucosegehalte bedroeg thans 49 mg% en is dus belangrijk verbeterd.

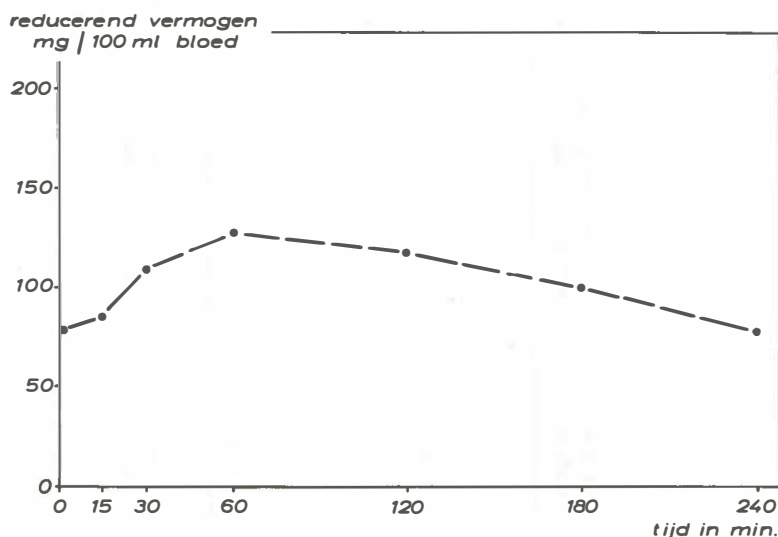


Fig. 39. Patient E.S. Lactose belastingscurve, nadat de patient gedurende 11 maanden met een glutenvrij dieet werd behandeld.

II. Faeces onderzoek:

Na de lactose belasting trad geen diarree op, de pH van de faeces bedroeg 7.5 (normaal). In verband met deze normale uitkomst werd afgezien van een melkzuurbepaling. Ook werd geen dunne laag chromatografie voor een suikerbepaling verricht.

III. Urine onderzoek.

In de urine was geen lactose aantoonbaar na de perorale belastingsproef met lactose.

IV. Onderzoek van het duodenum slijmvliesbipt:

a. Daar het bipt te klein bleek om ook histologische coupes te

opname	Hoëveelheid faeces per 24 uur	Vetresorptie coëfficiënt	Xylosetest	Intolerantie voor:	Morfologie duodenum slijmvlies	Disacchari- dase activiteit.
II	140 gram	95%	30%	lactose	subtotale atrofie	L. I S. 19.3 I. 43 M. 102
Na deze opname wordt een glutenvrij dieet voorgeschreven:						
III	150 gram	95%	25%	geen	partiële atrofie	L. 5 S. 33 I. 42 M. 135

Tabel 14 Patient E.S. Samenvatting van de belangrijkste laboratoriumgegevens en onderzoeken van het duodenum slijmvliesbipt. (Disaccharidase activiteit in eenheden per gram eiwit).

onderzoeken, moest worden volstaan met het onderzoek in de prepareermicroscoop. Er waren korte richels te zien, met hiertussen sterk verbrede bladvormige vlokken; er is dus een verbetering van het slijmvlies opgetreden.

- b. Disaccharidase activiteitsbepalingen. De lactase activiteit bedroeg 5 E., de saccharase activiteit 33 E., de isomaltase activiteit 42 E. en de maltase activiteit 135 E. per gram eiwit, vergeleken met de vorige uitkomsten een duidelijke toename.

Bij deze jongen wordt dus evenals bij zijn broer een ijzerresorptie stoornis gevonden, die zich uit in een ernstige ijzergebreksanaemie. De ijzerresorptie stoornis berust op atrofische veranderingen van het darmslijmvlies. Het is merkwaardig dat pas bij nauwkeurig onderzoek een disaccharide malabsorptiesyndroom kan worden aangetoond, terwijl er geen steatorrhoe bestaat, hetgeen men zou verwachten bij deze ernstige atrofische veranderingen van het darmslijmvlies.

De gunstige reactie op een glutenvrij dieet maakt het waarschijnlijk dit ziektebeeld onder de glutenvoelige coeliakie te mogen rangschikken.

Samenvatting patienten B.S. en E.S.

Deze broers hebben een ijzergebreksanaemie, welke blijkt te berusten op een ijzerresorptie stoornis. Bij de patient B.S. is de vetresorptie coëfficiënt verlaagd; de xyloseuitscheiding in de urine eveneens.

Bij de beide jongens wordt een ernstige darmslijmvlies atrofie aangetoond. De disaccharidase activiteit is zeer sterk verlaagd. Vooral de lactase deficiëntie staat op de voorgrond, waarmee de klinische intolerantie voor lactose in overeenstemming is. Parenteraal toedienen van een ijzerpreparaat normaliseert bij patient B.S. het haemoglobinegehalte en het serumijzergehalte, doch verbetering van de morfologische afwijkingen van het slijmvlies van het duodenum wordt nauwelijks gevonden. Daar de diagnose glutengevoelige coeliakie hier wordt overwogen, wordt er aan beide jongens een glutenvrij dieet voorgeschreven. In verloop van vijf maanden wordt het haemoglobinegehalte normaal, evenals het serumijzergehalte. Nadat de patienten gedurende 11 maanden een glutenvrij dieet krijgen kan geen intolerantie voor lactose meer worden aangetoond. Het duodenum slijmvlies van deze beide patienten is, morfologisch gezien, duidelijk verbeterd, hoewel de structuur nog niet normaal is. De disaccharidase activiteit is toegenomen.

Discussie over de disaccharide intolerantie bij coeliakiepatienten.

- a. Algemene aspecten;

Het klinische beeld bij de beschreven patienten met een glutengevoelige coeliakie was zeer wisselend. Bij vier van de vijf patienten was de xylosetest gestoord, terwijl bij deze patienten eveneens een steatorrhoe werd aangetoond. Bij patient E.S. werd op latere leeftijd, toen hij nog geen gluten-

vrij dieet kreeg, geen steatorrhoe aangetoond. Gemeenschappelijk werd bij hen een subtotale atrofie van het duodenum slijmvlies gevonden, terwijl bij alle vijf patienten een morfologische verbetering optrad, toen een glutenvrij dieet werd gegeven. Bij vier van de vijf patienten bestond een lactose intolerantie voor de dieet behandeling; daarna was deze intolerantie niet meer aantoonbaar. Het patientje H. de V. had geen intolerantie voor lactose, waarbij opgemerkt moet worden, dat zij al langdurig met een glutenvrij dieet was behandeld en dat deze dieetbehandeling pas een jaar tevoren was gestaakt wegens de diabetes mellitus.

Het klinische beeld was alleen typisch bij de jonge kinderen meteen glutengevoelige coeliakie (patienten F. C. en H. de V.). Bij patient J. T. was het de achterstand in lichamelijke en geestelijke ontwikkeling, waarvoor medische hulp werd ingeroepen, hoewel op jongere leeftijd bij deze patient het malabsorptiesyndroom duidelijker uitgesproken was. Bij de twee broers B. S. en E. S. stond de ijzergebreksanaemie op de voorgrond, terwijl pas bij nauwkeuriger onderzoek het malabsorptiesyndroom aantoonbaar was. Ook uit de literatuur blijkt dat vooral op jongere leeftijd het typisch klinische beeld gezien wordt zoals dat door Gee en Herter werd beschreven.

b. Disaccharidase activiteitsbepalingen.

Daar, zoals in de vorige hoofdstukken is uiteengezet, de disaccharidasen gelokaliseerd zijn op of in de microvilli van de epitheelcellen van het slijmvlies van de dunne darm, zal deze activiteit veranderen, zodra het aantal epitheelcellen afneemt en de microvilli verdwijnen. In een periode, waarin de patienten nog niet werden behandeld met een glutenvrij dieet, werd een sterke verlaging van de activiteit van zowel de α disaccharidasen als van de β disaccharidase (i. c. lactase) gevonden. De uitkomsten van de bepalingen van de disaccharidase activiteit van de vijf beschreven patienten is in Tabel 15 samengevat.

Deze uitkomsten komen overeen met de uitkomsten, vermeld door Shmerling, Auricchio, Rubino, Hadorn en Prader²², (1964), die deze gegevens als eersten publiceerden van een onderzoek van kinderen met een coeliakie.

Townley, Khaw en Shwachman²⁰, (1965) en Arthur, Clayton, Cottom, Seakins en Platt²³ (1966) vermeldden dezelfde uitkomsten. Bij de door mij beschreven patienten was de lactase activiteit gemiddeld <1%, de saccharase activiteit gemiddeld 13%, de isomaltase activiteit gemiddeld 23,4% en de maltase activiteit gemiddeld 9% van normaal.

Dit betreft dus gegevens uit een biopsie van het duodenum slijmvlies, waar ook de ernstigste atrofische veranderingen worden gezien.

De verhouding van de α disaccharidase activiteit ten opzichte van de lactase activiteit kan hier, door de zeer lage lactase activiteit, niet in een getal worden uitgedrukt.

Het onderzoek naar de disaccharidase activiteit werd herhaald

	Lactase	Saccharase	Isomaltase	Maltase	Morfologisch onderzoek van het duodenum slijmvlies
F.C. voor dieet	< 1	1	-	17.8	subtotale atrofie
na 12 maanden glutenvrij dieet	3.8	14	51	57	partiële atrofie
H.de V. voor dieet	< 1	11.2	9	20	subtotale atrofie
na 9 maanden glutenvrij dieet	3.2	27	55	99	partiële atrofie
J.T. voor dieet	0	3.9	8	15	subtotale atrofie
na 12 maanden glutenvrij dieet	0.4	9	18	45	partiële atrofie
B.S. voor dieet	< 1	8.5	19	25	subtotale atrofie
na 11 maanden glutenvrij dieet	1.4	22	43	104	partiële atrofie
E.S. voor dieet	< 1	19.3	43	102	subtotale atrofie
na 11 maanden glutenvrij dieet	5.0	33	42	135	partiële atrofie
Normaal	40.7	69.0	82.0	218.1	
Stand. dev.	16.6	22.5	37.6	97.0	

Tabel 15 De uitkomsten van de disaccharidase activiteitsbepalingen uit duodenum slijmvliesbipten, voor en tijdens behandeling met een glutenvrij dieet, bij vijf patiënten met een glutengevoelige coeliakie. De enzym-activiteit is uitgedrukt in eenheden per gram eiwit. In de laatste kolom is het resultaat van het morfologisch onderzoek vermeld voor en tijdens de dieetbehandeling.

nadat de patienten gedurende 8 tot 11 maanden waren behandeld met een glutenvrij dieet. De gegevens van deze vijf patienten in de "remissie" zijn in tabel 15 samengevat.

Ook deze uitkomsten komen overeen met de gegevens van Shmerling en medewerkers²², hoewel zij, vooral in het jejunum slijmvlies een hogere lactase activiteit aantoonde.

Bij de door mij vermelde patienten was de lactase activiteit gemiddeld toegenomen van <1 tot 6,7% van normaal, de saccharase activiteit gemiddeld van 13 tot 30% van normaal, de isomaltase activiteit van 23 tot 50% van normaal en de maltase activiteit gemiddeld van 9 tot 40% van normaal.

Bij het beschouwen van de verhoudingen van de α disaccharidase activiteit ten opzichte van de lactase activiteit worden, vergeleken met normaal, nog hoge uitkomsten verkregen: gemiddeld bij deze vijf patienten was de verhouding van de maltase activiteit ten opzichte van de lactase activiteit 51.9 (normaal 6.55 ± 4.75), de verhouding van de saccharase activiteit ten opzichte van de lactase activiteit 11.4 (normaal 1.95 ± 0.94) en de verhouding van de isomaltase activiteit ten opzichte van de lactase activiteit 21.4 (normaal 2.28 ± 1.35). Uit deze beide berekeningen blijkt, dat de lactase activiteit zich minder snel en minder volledig herstelt. Ditzelfde hebben de hierboven genoemde onderzoekers beschreven. De oorzaak hiervan is niet duidelijk en verdient nader onderzoek.

Er bestaat dus een duidelijk verband tussen de activiteit van de α disaccharidasen en het morfologisch beeld van een darmslijmvliesbiopt: hoe ernstiger de atrofische veranderingen, hoe lager de activiteit van de α disaccharidasen. Herstelt het darmslijmvlies zich qua structuur, dan neemt de activiteit van de α disaccharidasen toe. De lactase activiteit neemt minder toe dan verwacht zou worden, vergeleken met het herstel van de morfologie van het slijmvlies.

c. De perorale belastingsproeven.

In de floride fase van de coeliakie verlopen veelal de bloedsuikercurves na het toedienen van monosacchariden (met name van glucose) vlak, d.w.z. dat geen normale stijging van het reducerend vermogen van het bloed gezien wordt. Dit is deels verklaarbaar door de vermindering van het resorberend oppervlak, terwijl het zeer wel mogelijk is, dat tevens het actieve transportmechanisme in de epitheelcel van glucose (en ook van galactose) gestoord is. Hierdoor is echter de bloedsuikercurve na het toedienen van disacchariden, om een indruk te krijgen van de hydrolysecapaciteit van het slijmvlies van de dunne darm moeilijk te interpreteren. Na de belasting met disacchariden zijn echter meestal disacchariden in de urine en faeces aantoonbaar (o.a. Grybosky, Thayer, Gabrielson en Spiro²⁴, (1962); Weser en Slesinger²⁵ (1966); Arthur, Clayton, Cottom, Seakins en Platt²³ (1966), waardoor dus wel een indruk verkregen wordt van de hydrolysecapaciteit van het slijmvlies van de dunne darm.

Daar bij de coeliakie de ernstigste morfologische veranderingen beperkt zijn tot het proximale deel van de dunne darm en de disaccharidase activiteit gevonden wordt over de gehele lengte van de dunne darm, zijn enzymbepalingen uit een biopt van het proximale deel van de dunne darm geen maat voor de totale disaccharide splitsingscapaciteit bij patienten met een coeliakie. Zo kan ook geen verband worden aangetoond tussen het verloop van de bloedsuikercurves na belasting met disacchariden en de uit het proximale darmslijmvlies bepaalde disaccharidase activiteit, met andere woorden, de curve kan normaal verlopen, terwijl de disaccharidase activiteit in het duodenum sterk verlaagd is.

- d. Herstel van de morfologie van het slijmvlies van de dunne darm op een glutenvrij dieet. Een glutenvrij dieet gaf bij de beschreven patientjes aanleiding tot een gedeeltelijk herstel van de afwijkingen, i. c. de subtotale atrofie. Deze subtotale atrofie van het duodenum slijmvlies veranderde in een duidelijk herkenbare partiële atrofie. Een totaal herstel werd door mij niet gezien. Waar dit in de literatuur beschreven werd (o.a. Ten Thije²⁶, 1963), betrof het slijmvlies van het jejunum en niet van het duodenum.

In de literatuur is net gedeeltelijk herstel, zoals wij dit zagen bij onze patientjes, meermalen beschreven o.a. door Rubin²⁷ (1961), Anderson en Townley²⁸ (1962), Cameron en medewerkers²⁹ (1962) en Benson, Kowlessar en Sleisenger³⁰ (1964).

Anderson en Townley²⁸ (1962) en Cameron en medewerkers²⁹ (1962), vonden dat bij kinderen een beter herstel van de morfologische veranderingen optrad dan bij volwassenen. Zij schreven dit gedeeltelijk toe aan een beter toezicht op het houden van het glutenvrij dieet, en gedeeltelijk aan een betere mogelijkheid van herstel zoals dat van andere weefsels bij kinderen ook bekend is. Bij onze patientjes, wat betreft het duodenum slijmvlies vond geen volledig herstel plaats.

McDonald en medewerkers³¹ (1964) bestudeerden het morfologische herstel over de gehele lengte van de dunne darm, waarbij de ernstigste afwijkingen, die proximaal gevonden worden, minder volledig herstelden, dan de minder ernstige afwijkingen die meer distaal gevonden worden.

Het eerst ziet men het kubisch epitheel weer hoog cilindrisch worden, zoals o.a. door Ten Thije²⁶ (1963) werd beschreven. Reeds in enkele dagen na het instellen van een glutenvrij dieet werd weer een hoog cilindrisch epitheel gezien, wat tevoren laag kubisch was geweest.

Hoewel de epitheelcel van de dunne darm zich dus herstelt, wordt nog wel een sterk verlaagde disaccharidase activiteit gevonden. Deze enzymen zijn gelokaliseerd in of op de microvilli, en uit electronenmicroscopisch onderzoek is bekend, dat in het proximale deel van de dunne darm, ook na een langdurig gebruik van een glutenvrij dieet bij patienten met een coeliakie, nog duidelijke afwijkingen van microvilli worden gevonden. Het aantal microvilli per epitheelcel is verminderd en ook is de

- vorm afwijkend. Dit verklaart wel, dat bij deze patienten, waarbij de epitheelcel weer hoog cilindrisch is, het biochemisch herstel ten achter blijft. Ook de abnormale bouw van de darmvlokken, waardoor het oppervlak relatief verkleind is, zal bijdragen tot het achterblijven van het biochemisch herstel.
- e. Therapie van de coeliakie.

Door de onderzoekingen van Dicke³² (1950), werd de aetiologische rol van de graansoorten bij de patienten met een glutengevoelige coeliakie duidelijk. De glutenfractie van een aantal graansoorten blijkt de darmslijmvlies atrofie te veroorzaken. Deze patienten dienen met een glutenvrij dieet behandeld te worden. Arthur, Clayton, Cottom, Seakins en Platt²³ (1966) wezen erop, dat na het instellen van een glutenvrij dieet een snellere gewichtstoename wordt gezien, indien de complicerende disaccharide intolerantie wordt behandeld met een glutenvrij dieet, dat tegelijk arm is aan disacchariden, waarvoor de intolerantie bestaat. In het algemeen zal, daar de lactose intolerantie op de voorgrond staat, een lactosearme voeding gegeven moeten worden.

§4. Enkele patienten met een acute enteritis.

Ook bij patienten met een ernstige, acute enteritis, kunnen atrofische veranderingen van het darmslijmvlies optreden, die dan gepaard zullen gaan met een vermindering van de disaccharidase activiteit. Enkele patienten met een ernstige infectieuze enteritis worden hieronder besproken.

Patient F.B., geboren 25-9-1967 met een geboortegewicht van 3200 gr. Op de leeftijd van 5 weken werd deze zuigeling opgenomen in de kliniek wegens ernstige diarree, die sinds 5 dagen bestond. Twee dagen voor opname was het patientje ook gaan braken. De faeces was dun van consistentie, groen van kleur, met een zure geur. Als voeding werd Almiron M2 (Nutricia) gegeven. Deze voeding bevat lactose als voornaamste koolhydraat. Fysisch onderzoek: gewicht 3080 gr. Er waren tekenen die wezen op dehydratie (verminderde huidturgor, diepliggende ogen en ingezonken fontanel). Verder werden geen afwijkingen gevonden. Laboratoriumonderzoek: haemoglobine 14 g%, leucocyten aantal en differentiatie normaal. Chemische analyse van het serum: kalium, natrium en chloorgehalte binnen normale grenzen, ureum 60 mg%, dus matig verhoogd.

Urine: albumine: negatief, reducerende stoffen: negatief, sediment: enkele leucocyten, kweek: geen pathogene microorganismen. Faeces: consistentie: waterdun, kleur: groengeel, geur: zuur. pH 5.0, melkzuurgehalte 230 mg%. Er waren bij opname geen suikers in de faeces aantoonbaar. Uit de faeces werd een pathogene coli bacterie gekweekt (type O₁₂₇ B₈).

Het patientje werd behandeld met eiwitmelk, dat als kwantitatief belangrijkste koolhydraat dextrine-maltose bevat. Hierop

werd geleidelijk de faecesconsistentie normaal, terwijl daarbij de zuurgraad van de faeces 6.5 bedroeg.

Onderzoek naar de tolerantie van mono- en disacchariden. (Dit onderzoek werd uitgevoerd na veertien dagen opname).

I. Perorale belastingsproeven.

- a. Monosacchariden. In de glucose belastingscurve werd een stijging van 38 mg% gevonden.
- b. Disacchariden. De lactose belastingscurve had een vlak verloop: het reducerend vermogen van het bloed steeg slechts van 68 naar 95 mg%. Na belasting met saccharose steeg het reducerend vermogen van het bloed van 70 naar 110 mg%.

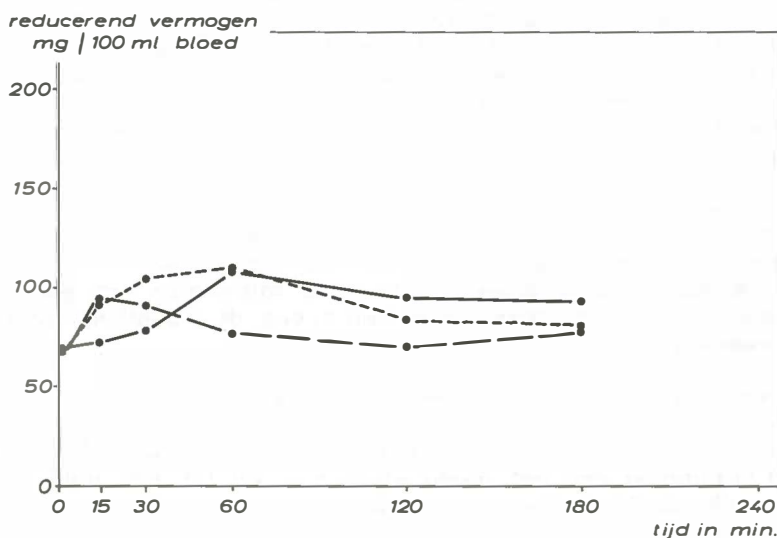


Fig. 40. Patient F.B. Glucose belastingscurve (o—o), lactose belastingscurve (o--o), uitgevoerd na een opname van veertien dagen.

II. Faeces onderzoek.

Na de toediening van glucose en saccharose trad geen diarree op, de pH van de faeces was respectievelijk 7.0 en 6.5 (normaal), terwijl de hoeveelheid melkzuur in de faeces niet verhoogd was, n.l. resp. 25 en 32 mg%.

Na de belasting met lactose trad een waterdunne diarree op, waarvan de pH 5.0 bedroeg en waarin de hoeveelheid melkzuur duidelijk verhoogd bleek, n.l. 148 mg%.

In de faeces werden na de belasting met glucose en saccharose geen suikers aangetoond, terwijl na de belasting met lactose, glucose en galactose gevonden werden.

III. Urine onderzoek.

Alleen na belasting met lactose was dit suiker in de urine aan

tetonen, terwijl na de toediening van de glucose en de saccharose geen suikers aantoonbaar waren.

IV. Biopsie van het slijmvlies van de dunne darm.

- a. Morfologisch onderzoek. Het biopst werd genomen uit het jejunumslijmvlies. In de prepareermicroscoop was een richelpatroon te zien, terwijl in de histologische coupe de vlokken verkort en breed waren. De lamina propria was wat oedeemateus. In het stroma is het cellig infiltraat toegenomen (lymfocyten, plasmacellen en eosinophile granulocyten). Het de vlokken bekledende epitheel is redelijk intact, de borstelzoom lijkt versmald aanwezig. Resumerend is er sprake van een ernstige partiële vlokatrofie.
- b. Onderzoek naar de disaccharidase activiteit.
De lactase activiteit bedraagt 8.5 E. per gram eiwit, terwijl ook de activiteit van de α disaccharidasen verminderd is: saccharase activiteit 29 E., isomaltase activiteit 41 E., en de maltase activiteit 100 E. per gram eiwit. Zowel de lactase als de α disaccharidase activiteit is verlaagd.

Na 14 dagen opname, kort nadat de perorale biopsie werd verricht, werd eenmaal een voeding met 7% lactose (Almiron M2) gegeven, waarop nog diarree optrad. Zes weken na de opname werd nogmaals onderzoek gedaan naar tolerantie van glucose en lactose. Gedurende deze zes weken kreeg de zuigeling eiwitmelk als voeding.

I. Perorale belastingsproeven (figuur 41).

De glucose tolerantiecurve had een normaal verloop, het reducerend vermogen van het bloed steeg van 80 tot 139 mg%. Thans werd ook na de toediening van lactose een stijging van 49 mg% gevonden.

II. Faeces onderzoek.

Noch na de toediening van glucose noch van lactose trad diarree op; de faeces pH bleef normaal (resp. 7.0 en 6.5). Na de glucose tolerantietest werd geen melkzuurbepaling verricht, na de lactose tolerantietest bleef de hoeveelheid melkzuur 35 mg%, dus normaal. Suikers waren niet in de faeces aantoonbaar.

III. Urine onderzoek.

In de urine waren na bovenvermelde belastingsproeven geen suikers aantoonbaar.

IV. Onderzoek van het darmslijmvliesbiopst.

De biopsie werd weer genomen uit de bocht van Treitz.

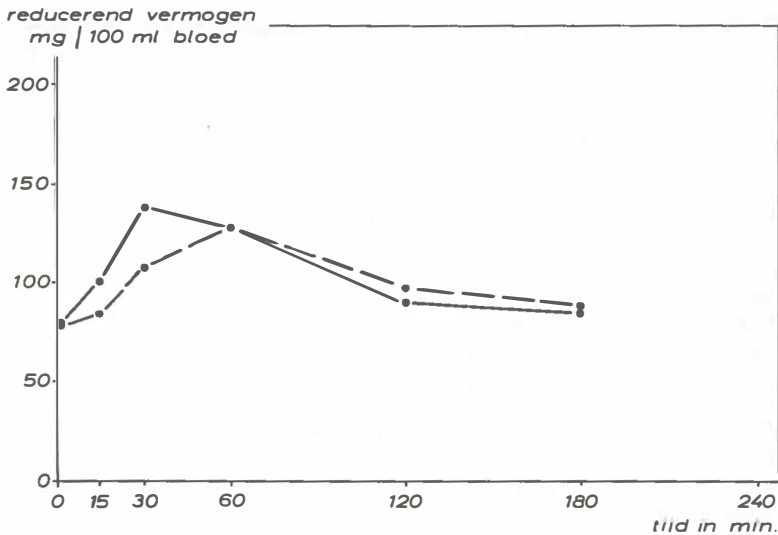


Fig.41. Patient F.B. Glucose belastingcurve (o—o), lactose belastingcurve (o— —o) uitgevoerd na een opname periode van zes weken.

- a. morfologisch onderzoek. In de prepareermicroscop waren thans normale vingervormige vlokken te zien. In de histologische coupe waren eveneens normale vlokken te zien. Er bleek geen toename van het cellig infiltraat meer te bestaan, de borstelzoom was intact zonder duidelijke afwijkingen. Het slijmvlies heeft zich morfologisch geheel hersteld.
- b. Disaccharidase activiteitsbepalingen:
De lactase activiteit was 30.5 E., de saccharase activiteit 54 E., de isomaltase activiteit 109 E. en de maltase activiteit 233 E., per gram eiwit.
Deze waarden zijn geheel normaal.

Daarna werd weer de lactose bevattende zuigelingenvoeding (Almiron M2, Nutricia) gegeven, waarop geen diarree meer optrad.

Samenvatting:

Patientje van 5 weken oud, dat met een acute diarree, veroorzaakt door een pathogene coli infectie wordt opgenomen. Er blijkt een duidelijke intolerantie voor lactose te bestaan, die voor deze infectie niet bestond. In het darmslijmvlies worden atrofische veranderingen gevonden, waar de verlaagde disaccharidase activiteit, uit het biopt bepaald, mee in overeenstemming is. Na 6 weken behandeling met een voeding die dextrine-maltose bevat kan geen intolerantie van lactose worden aangetoond, terwijl geen morfologische veranderingen worden gevonden in het darmslijmvlies biopt, waarmee de normale activiteit van de disaccharidasen in overeenstemming is. Er is dus een volledig herstel opgetreden.

Patientje N. M.

Geboortegewicht 2650 gr. De zwangerschap verliep zonder complicaties. Ook de partus, na een graviditeit van 37 weken verliep normaal. Op de leeftijd van 1 week werd het meisje opgenomen wegens groene diarree, die sinds twee dagen bestond. Het patientje had koorts tot 38°C, zij braakte niet, doch de de voeding (Almiron A, Nutricia) welke voornamelijk saccharose en dextrine-maltose bevat, werd slecht genomen.

Fysisch onderzoek: Gewicht 2500 gr. Er waren geen tekenen, die op uitdroging wezen. Aan hart en longen werden geen afwijkingen gevonden. Het abdomen was opgezet en er was een levendige peristaltiek hoorbaar.

Laboratoriumgegevens:

De bezinkingssnelheid van de erythrocyten was normaal (2 mm in het eerste uur). Haemoglobine 14 g%, leucocyten aantal 7600 per mm³, met een normale differentiatie. Chemische analyse van het serum gaf normale uitkomsten voor natrium, kalium, chloor en ureum.

Urine: reactie op albumine en reducerende stoffen negatief.

Sediment: enkele leucocyten en epitheelcellen. Uit de urine werden geen pathogene bacteriën gekweekt.

Faeces consistentie: waterdun, met een groene kleur. Uit de faeces werd een salmonella typhimurium gekweekt. De zuurgraad was verlaagd (pH 5.0).

Het meisje werd behandeld met eiwitmelk, waarop de diarree in enkele dagen verdween. De salmonella infectie werd behandeld met ampicilline. Na 14 dagen werd weer een voeding met Almiron A gegeven. Enkele uren na deze voeding kreeg het meisje weer waterdunne diarree, waarvan de zuurgraad 4.9 bedroeg. Daarna werd weer eiwitmelk als voeding gegeven, waarna de volgende dag geen diarree meer optrad.

Vervolgens werd een onderzoek ingesteld naar de tolerantie van glucose en disacchariden.

I. Perorale belastingsproeven. (Deze proeven werden ongeveer twee weken na opname uitgevoerd).

- a. Monosacchariden: het totaal reducerend vermogen van het bloed steeg na toediening van glucose van 65 naar 110 mg%, hetgeen normaal is.
- b. Disacchariden: de tolerantiecurve van het bloed had na toediening van lactose een vlak verloop: er werd een stijging van 67 naar 76 mg% gevonden. Ook de saccharose tolerantie curve van het bloed verliep vlak: de stijging bedroeg in dit geval slechts 15 mg%, deze beide curves verliepen dus afwijkend. Van een maltose belastingsproef werd afgezien, daar het patientje klinisch gunstig reageerde op de dextrine-maltose bevattende eiwitmelk. (figuur 42).

II. Faeces onderzoek.

Na de glucosetoediening kreeg het meisje geen diarree, terwijl

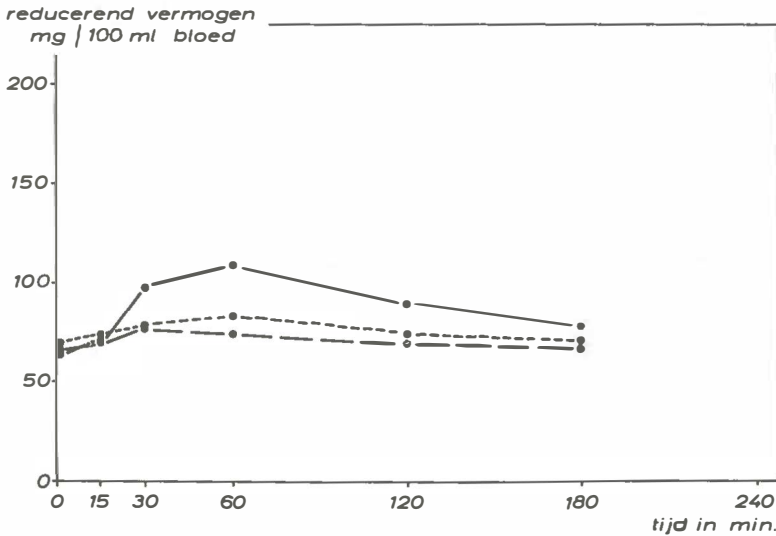


Fig.42. Patient N.M. Glucose belastingscurve, (o—o), lactose belastingscurve (o—o) en saccharose belastingscurve, (o---o) uitgevoerd na opname periode van veertien dagen.

de zuurgraad normaal (6.5) werd gevonden. De hoeveelheid melkzuur was niet verhoogd (37 mg%). Na de belasting met lactose en saccharose werd dunne faeces geproduceerd, waarvan de zuurgraad verlaagd was, n.l. resp. 4.6 en 4.9. Hiermee in overeenstemming was de toename van de hoeveelheid melkzuur, die na de belasting met lactose 283 mg% en na de belasting met saccharose 189 mg% was. Tevens waren na de disaccharide belastingsproeven deze disacchariden en de daaruit opgebouwde monosaccharide componenten aantoonbaar in de faeces.

III. Urine onderzoek.

In de urine werd na beide disaccharide belastingsproeven het betreffende koolhydraat in zeer geringe hoeveelheden aangetoond.

IV. Onderzoek van het darmslijmvlies biopt.

- morfologisch onderzoek: hier moest worden volstaan met onderzoek onder de prepareermicroscoop, daar het biopt te klein was (4.2 mg) om tevens histologische coupes te vervaardigen. Hier werd het beeld van een subtotale vlokatrofie gezien: het oppervlak was niet geheel vlak, doch "hobbelig".
- Disaccharidase activiteitsbepalingen.

De lactase activiteit bedroeg 3.9 E., de saccharase activiteit 3.7 E., de isomaltase activiteit 4.7 E. en de maltase activiteit 13.2 E. per gram eiwit, hetgeen alle sterk verlaagde waarden zijn.

Het meisje werd daarna gedurende vier maanden behandeld met eiwitmelk. Daarop bleef de consistentie van de faeces normaal

en de defaecatie frequentie bleef 1 á 2 maal per dag. Het meisje kwam normaal in gewicht aan.

Na een periode van vier maanden werd het onderzoek naar de tolerantie van disacchariden herhaald.

I. Perorale belastingsproeven.

Het reducerend vermogen van het bloed steeg na toediening van lactose van 78 naar 112 mg% en na de toediening van saccharose van 81 naar 122 mg%.

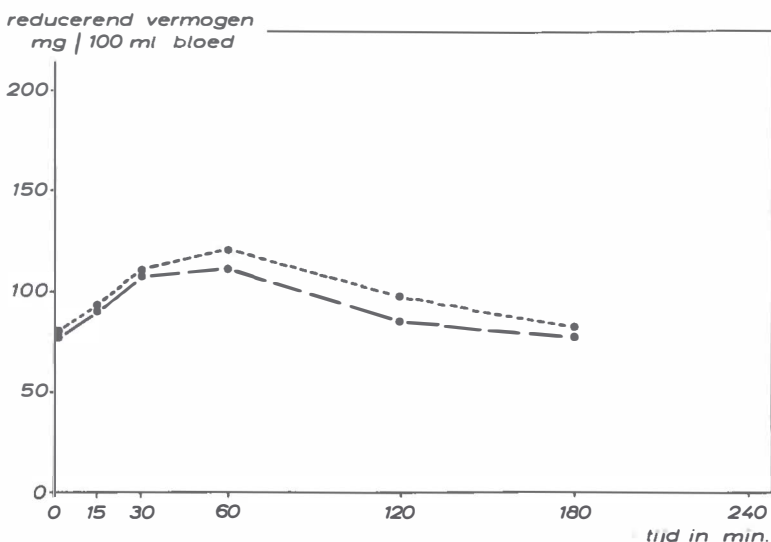


Fig. 43. Patient N. M. Lactose belastingscurve (o—o) en saccharose belastingscurve (o-----o) uitgevoerd na een opname periode van 4 maanden.

II. Faeces onderzoek.

Noch na de toediening van lactose noch na toediening van saccharose trad diarree op. De pH van de faeces bleef normaal en de hoeveelheid melkzuur nam niet meer toe (resp. 38 en 32 mg%). Er waren ook geen suikers meer in de faeces aantoonbaar.

III. Urine onderzoek.

Na beide disaccharide belastingsproeven werden geen suikers in de urine aangetoond.

IV. Onderzoek van het darmslijmvlies biopt.

- a. morfologisch onderzoek: in deze bipten werden onder de pre-pareermicroscoop normale vingervormige vlokken en enkele bladvormige vlokken gezien. Het bipt werd genomen uit het slijmvlies in de bocht van Treitz. Het cilindrisch epitheel is normaal hoogcilindrisch, waarbij de borstelzoom normaal aan-

wezig lijkt te zijn. De lamina propria vertoont geen afwijkingen. Het cellig infiltraat is niet toegenomen.

- b. Disaccharidase activiteitsbepalingen: de activiteit van zowel de α disaccharidasen als de β disaccharidase is normaal: de lactase activiteit bedraagt 34 E., de saccharase activiteit 41 E., de isomaltase activiteit 73 E. en de maltase activiteit 152 E., hetgeen nu normaal is.

Samenvatting:

1 week oude zuigeling, die opgenomen wordt wegens ernstige infectieuze diarree. Uit de faeces wordt een salmonella typhimurium gekweekt. De defaecatie frequentie en de consistentie van de faeces wordt normaal als eiwitmelk als voeding wordt gegeven; toch blijkt er een intolerantie van disacchariden (saccharose en lactose) te bestaan. In het darmslijmvlies biopt worden ernstige atrofische veranderingen gezien, waarmee de zeer lage activiteit van zowel lactase als van α disaccharidasen in overeenstemming is.

Na vier maanden behandeld te zijn met eiwitmelk kan geen intolerantie van disacchariden meer worden aangetoond, waarmee het normale morfologische aspect van het darmslijmvlies biopt in overeenstemming is. Thans wordt eveneens een normale disaccharidase activiteit gevonden. Het late herstel van deze patient hangt mogelijk samen met het feit, dat reeds op zeer jeugdige leeftijd een ernstige darminfectie werd door gemaakt.

Patient P.V.

Geboren 3-1-1967 met een geboortegewicht van 4000 g.

Deze zuigeling werd op de leeftijd van 6 weken in de Kinderkliniek opgenomen. Hij had toen sinds een week diarree en braakte daarbij af en toe. Twee dagen voor opname was het patientje toenemend gaan hoesten, waarbij hij dyspnoeisch werd. Als voeding werd gegeven een melk water mengsel met rijstebloem. Fysisch onderzoek: gewicht 3900 gr. Subcyanotische zuigeling. Er zijn subcostaal, intracostaal en in jugulo intrekkingen te zien. Er bestond een rhinitis. Diffuus over de longen waren crepiterende vochtige rhonchi hoorbaar.

Het onderzoek van het abdomen leverde, behalve een toegenomen peristaltische activiteit, geen afwijkingen op. Laboratoriumonderzoek: de bezinkingssnelheid der erythrocyten bedroeg 30 mm in het eerste uur en is licht verhoogd. Haemoglobine 12.6 g%; leucocyten aantal en differentiatie normaal. Totaal eiwit in het serum 6.7 g%, bij electrophoretisch onderzoek werd een γ globuline gehalte van 135 mg% gevonden, wat voor deze leeftijd verhoogd is. Chemische analyse van het serum: kalium, natrium, chloor en ureumgehalte vielen binnen normale grenzen.

Urineonderzoek: reactie op albumine en suikers negatief.
Sediment: enkele leucocyten en epitheelcellen. Kweek: geen pathogene bacteriën. Virusisolatie: cytomegalievirus (Onderzoek van het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid te Utrecht).
Duodenaalinhoud: pH 6.5 (normaal), lipase activiteit en amylase activiteit normaal.
Speeksel virusisolatie: negatief op respiratoire virussen, positief op cytomegalievirus (R.I.V. te Utrecht).
Faeces: pH 5.0. Groengeel van kleur, waterige consistentie. Zure geur. Er werden geen pathogene bacteriën uit de faeces geïsoleerd. Bij dit patientje bestond dus een ernstige virusinfectie. Onderzoek naar de tolerantie voor mono- en disacchariden.

I. Perorale belastingsproeven.

Deze proeven werden uitgevoerd na drie weken opname, waarbij er geen diarree meer bestond.

- a. Monosacchariden: na toediening van glucose steeg het bloed-glucosegehalte van 76 naar 135 mg%, hetgeen geheel normaal is.
- b. Disacchariden: na de toediening van lactose werd slechts een stijging van het reducerend vermogen van het bloed gezien van 72 naar 93 mg%, terwijl na toediening van saccharose een stijging van 80 naar 118 mg% werd waargenomen.

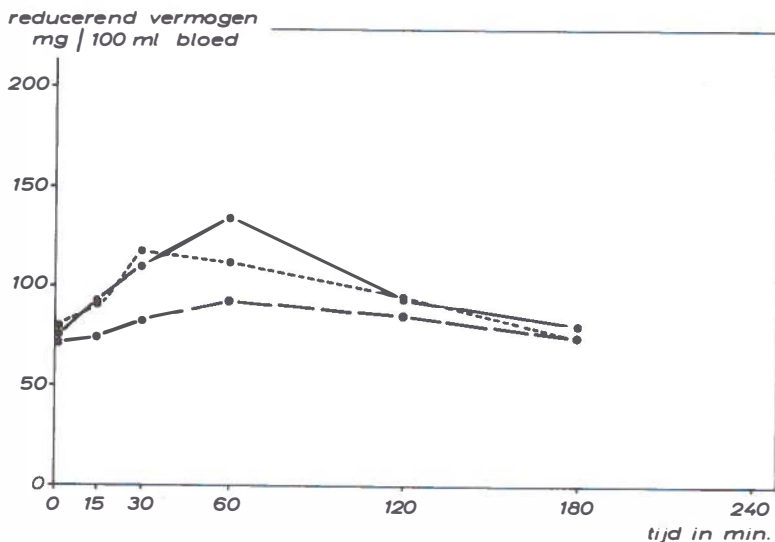


Fig. 44. Patient P.V. Glucose belastingscurve (o—o), lactose belastingscurve (o---o) en saccharose belastingscurve (o- - -o), uitgevoerd na een opname periode van drie weken.

II. Faeces onderzoek.

Na de belasting met glucose en saccharose trad geen diarree op en de zuurgraad van de faeces bleef normaal. Na toediening

van lactose kreeg het patientje weer diarree, waarvan de pH 5.5 bedroeg en de hoeveelheid melkzuur toenam tot 82 mg%. Van melkzuurbepalingen in de faeces na de glucose en saccharose toediening werd afgezien. Suikers waren in de faeces na geen van de drie genoemde belastingsproeven aantoonbaar.

III. Urine onderzoek.

Na de belasting met lactose werd in de urine een spoortje lactose aangetoond. Na geen van de andere belastingsproeven werden suikers in de urine gevonden.

IV. Onderzoek van het darmslijmvlies biopt.

- a. morfologisch onderzoek: in de prepareermicroscoop werden duidelijke richels gezien. Het biopt was te klein om naast de disaccharidase bepalingen ook histologische coupes te vervaardigen.
- b. Disaccharidase activiteitsbepalingen: de lactase activiteit bedroeg 3.5 E., de saccharase activiteit 25 E., de isomaltase activiteit 32 E. en de maltase activiteit 112 E. per gram eiwit, hetgeen verlaagd is.

Het patientje werd behandeld met eiwitmelk, waarop in enkele dagen faeces met een normale consistentie werd geproduceerd. De bronchopneumonie werd met gunstig resultaat antibiotisch behandeld met penicilline en streptomycine. Na drie weken werd weer een normale zuigelingenvoeding (Almiron M2, Nutricia) gegeven, waarop de zuigeling weer diarree kreeg. Almiron M2 bevat 7% lactose. Daarna werd verder behandeld met eiwitmelk, waarop de diarree snel verminderde. Het patientje kwam in deze periode normaal in gewicht aan. Acht weken na opname werd nogmaals onderzoek gedaan naar de tolerantie van lactose.

- I. Perorale belasting met lactose gaf thans een stijging te zien van 79 naar 128 mg%, uitgedrukt in het reducerend vermogen van het bloed; dit is geheel normaal.

II. Faeces onderzoek.

Diarree trad niet meer op na de belasting met lactose, de zuurgraad bleef normaal (7.0) en ook de hoeveelheid melkzuur nam niet meer toe (28 mg%).

III. Urine onderzoek.

Na toediening van lactose was thans dit disaccharide niet meer in de urine aantoonbaar.

IV. Onderzoek van het darmslijmvlies biopt.

- a. Morfologisch onderzoek: in de prepareermicroscoop werden

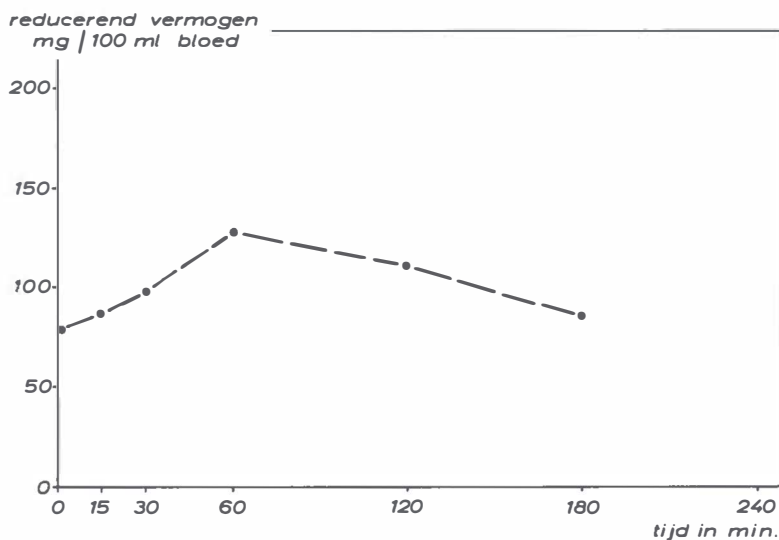


Fig.45. Patient P.V. Lactose belastingscurve, na een opname periode van acht weken uitgevoerd.

nu normale vingervormige vlokken gezien in het biopt, genomen uit het slijmvlies van de bocht van Treitz. In de histologische coupe zijn de villi eveneens normaal, terwijl de epitheelcellen normaal hoogcylindrisch zijn.

- b. Disaccharidase activiteitsbepalingen: de lactase activiteit bedroeg thans 42 E., de saccharase activiteit 49 E., de isomaltase activiteit 94 E. en de maltase activiteit 198 E. per gram eiwit. Deze waarden zijn normaal.

Samenvatting:

6 weken oude zuigeling met een ernstige cytomegalie infectie, met als gevolg een bronchopneumonie en diarree. Het ziektebeeld gaat gepaard met een intolerantie voor lactose. In het darmslijmvlies biobt blijken atrofische veranderingen te bestaan waarbij de verlaagde disaccharidase activiteit past.

Na drie weken behandeling met eiwitmelk bestaat de intolerantie nog, doch na acht weken kan zij niet meer worden aangetoond. De atrofische veranderingen van het darmslijmvlies worden niet meer gezien en ook de disaccharidase activiteit is normaal.

Discussie over de disaccharide intolerantie bij kinderen met een acute enteritis.

a. Algemene aspecten.

Ten gevolge van een enteritis kan bij kinderen een atrofie van het slijmvlies van de dunne darm optreden, gepaard gaande met een vermindering van de disaccharidase activiteit.

In de Kinderkliniek is het een ervaringsfeit dat, indien een diarree bij een zuigeling bestreden is met eiwitmelk (waar-in kwantitatief dextrine-maltose als voornaamste koolhydraat voorkomt), er dikwijls een recidief optreedt, indien na de eiwitmelk een voeding wordt gegeven, die veel lactose bevat. De kans op een recidief van de diarree wordt aanmerkelijk kleiner, indien saccharose kwantitatief het voornaamste koolhydraat in de voeding is.

Bij de drie beschreven patientjes met een ernstige infectieuze enteritis, worden duidelijke atrofische veranderingen van het jejunum slijmvlies aangetoond, met daarmee gepaard gaande een verlaging van de disaccharidase activiteit. De factoren, waardoor deze atrofie optreedt, zijn nog onduidelijk. Waarschijnlijk zijn het vooral de ernstige intestinale infecties bij jonge zuigelingen, waarbij deze atrofische veranderingen aantoonbaar zijn. Bij onze patientjes hadden twee een infectie met een pathogene darmbacterie (coli en salmonella), terwijl de andere een cytomegalievirus infectie doormaakte, bij welk ziektebeeld diarree frequent voorkomt.

Burke, Kerry en Anderson⁷ (1965) beschreven een passagere lactose intolerantie bij dertien zuigelingen, waar bij slechts twee patienten pathogene microorganismen werden gekweekt. Bij deze patienten was eveneens een ernstige atrofie van het slijmvlies aanwezig. Ook bij enkele zuigelingen met dit ziektebeeld, beschreven door Sunshine en Kretchmer³³, werd slechts bij twee patienten een pathogene darmbacterie gekweekt. Mogelijk is, dat de versnelde darmpassage alleen al aanleiding kan geven tot afwijkingen aan het darmslijmvlies, waarschijnlijk vooral bij jonge zuigelingen. Zo vermeldde Lifshitz en Holman³⁴ (1964) en Haworth³⁵ (1964) darmslijmvlies afwijkingen bij zuigelingen, die diarree hadden ten gevolge van een urineweginfectie.

Burke, Kerry en Anderson⁷ (1965) wezen er op, dat atrofische veranderingen van het slijmvlies van de dunne darm vaak gezien worden bij zuigelingen met een infectie met coli infecties, zoals een colimeningitis, een colipyurie en een colisepsis. Het lijkt dan ook waarschijnlijk dat deze afwijkingen aan het slijmvlies van de dunne darm bij infecties met een pathogene coli bijdragen aan de vanouds gevreesde hoge mortaliteit bij deze infectie, doordat de diarree moeilijk te bestrijden is.

b. Enzymactiviteit.

Evenals bij de andere vormen van slijmvliesatrofie (o. a. bij de coeliakie, de infectie met lamblia en de maligne eiwitdeficiëntie (kwashiorkor) staat ook bij atrofie ten gevolge van een infectieuze diarree de lactase deficiëntie met daarmee gepaard gaande de lactose intolerantie, op de voorgrond. Bij de hierboven beschreven patientjes met infectieuze diarree werd bij alle drie een lactose intolerantie aangetoond, terwijl bij het tweede patientje tevens een saccharose intolerantie kon worden bewezen. Dit komt overeen met de gegevens, die uit de literatuur bekend zijn: alle dertien patientjes, vermeld door Burke, Kerry en Anderson⁷,

hadden een lactose intolerantie. Een gericht onderzoek naar een bijkomende saccharose intolerantie werd niet vermeld, hoewel zij een hogere saccharase activiteit vonden dan wij bij ons tweede patientje aantoonde.

Sunshine en Kretchmer³³ beschreven zes patientjes, waarvan twee een lactose, drie een saccharose- en één een saccharose en lactose intolerantie hadden.

Onderzoek naar de disaccharidaseactiviteit in het slijmvlies van de dunne darm wordt door hen niet vermeld. De verhouding van de α disaccharidase activiteit ten opzichte van de β disaccharidase activiteit (lactase activiteit) is ook hier, evenals bij de coeliakie, moeilijk te interpreteren door de lage lactase activiteit. De lactase activiteit was bij onze patienten gemiddeld gedaald tot 10%, de saccharase activiteit gemiddeld tot 25% en de isomaltase activiteit tot gemiddeld ongeveer 22% van normaal, terwijl van de maltase activiteit gemiddeld ongeveer 31% resteerde. Evenals bij de coeliakie is de lactase activiteit het meest gedaald, terwijl hier in tegenstelling tot de coeliakie de activiteit van zowel de α disaccharidasen als van de lactase geheel normaal werd, na de behandeling van de infectieuze diarree (tabel 16).




c. Lokalisatie van de morfologische afwijkingen in het maagdarmkanaal.

Bij de drie beschreven patientjes werden de atrofische veranderingen aangetoond in het begin van het jejunum, enkele centimeters voorbij of in de bocht van Treitz. De biopsie werd verricht in de eerste twee weken van opname. Het lijkt waarschijnlijk dat in tegenstelling tot de coeliakie, waar de ernstige morfologische afwijkingen voornamelijk proximaal in de dunne darm worden gevonden, bij de enteritis de afwijkingen ook meer distaal zullen worden gevonden. Dit verdient nader onderzoek, waarbij opgemerkt moet worden, dat het ileum moeilijk toegankelijk is voor een perorale darmslijmvlies biopsie.

d. Herstel van functie en morfologie van het darmslijmvlies.

Bij de drie hierboven beschreven patientjes werd na 6 tot 16 weken weer een normaal darmslijmvlies gevonden, terwijl de activiteit van de α en β disaccharidasen eveneens weer normaal was. Bij alle drie patienten bleek na drie weken nog een intolerantie te bestaan voor lactose. Bij de patientjes vermeld door Sunshine en Kretchmer³³ werd na 1 tot 8 maanden, en bij de patientjes vermeld door Burke, Kerry en Anderson⁷ na 1 tot 18 maanden geen intolerantie voor disacchariden meer aangetoond. Hieruit blijkt dus dat het herstel van de functie van de dunne darm zeer wisselend kan verlopen. Bij een aantal patienten verloopt het herstel zeer langzaam, hoewel er dan al geruime tijd geen diarree meer aanwezig is.

Dit beeld wordt voornamelijk gezien bij jonge zuigelingen met een ernstige infectie. Bij onze groep controlepatienten was de diarree in het algemeen van minder ernstige aard en daarbij werden deze ernstige morfologische veranderingen van het slijmvlies van de dunne darm niet gezien.

	Lactase	Saccharase	Isomaltase	Maltase	Morfologie jejunum slijmvlies	
F.B. 	2 weken na opname	8.5	29	41	100	partiële atrofie
	6 weken na opname	30.5	54	109	233	normaal
N.M. 	3 weken na opname	3.9	3.7	4.7	13.2	subtotale atrofie
	18 weken na opname	34	41	73	152	normaal
P.V. 	3 weken na opname	3.5	25	32	112	partiële atrofie
	8 weken na opname	42	49	94	198	normaal
Normaal	51.9	69.8	115.5	246.6		
Stand. dev.	29.4	27.2	26.9	95.1		

Tabel 16 De uitkomsten van de disaccharidase activiteitsbepalingen uit jejunum slijmvliesbiopsen, tijdens en na behandeling met eiwitmelk bij drie jonge zuigelingen met een ernstige infectieuze diarree. De enzymactiviteit is uitgedrukt in eenheden per gram eiwit. In de laatste kolom is het resultaat vermeld van het morfologisch onderzoek van het jejunum slijmvlies.

LITERATUURLIJST

1. Auricchio, S., Rubino, A., Tosi, R., Semenza, G., Landholt, M., Kistler, H., Prader, A.,
Disaccharidase activities in human intestinal mucosa.
Enzymol. biol. clin. 3: 193-208 (1963).
2. Plotkin, G. R., Isselbacher, K. J.,
Secondary disaccharidase deficiency in adult celiac disease (non tropical sprue) and other malabsorption states.
New Engl. Med. J. 271: 1033-1037 (1964).
3. Hämmerli, K. P., Kistler, H., Ammann, R., Marthaler, T., Semenza, G., Auricchio, S., Prader, A.,
Acquired milk intolerance in the adult caused by lactose malabsorption due to a selective deficiency of intestinal lactase activity.
Amer. J. Med. 38: 7 (1965).
4. Sheehy, T. W., Anderson, P. R.,
Disaccharidase activity in normal and diseased small bowel.
Lancet 2: 1-4 (1965).
5. Auricchio, S., Rubino, A., Prader, A., Rey, J., Jos, J., Frézal, J., Davidson, M.,
Intestinal glycosidase activities in congenital malabsorption of disaccharides.
J. Pediatrics 66: 555-564 (1965).
6. Kerry, K. R., Townley, R. R. W.,
Genetic aspects of intestinal sucrase-isomaltase deficiency.
Aust. Paed. J. 1: 223-235 (1965).
7. Burke, V., Kerry, K. R., Anderson, C. M.,
The relationship of dietary lactose to refractory diarrhoea in infancy.
Aust. Paed. J. 1: 147-160 (1965).
8. Newcomer, A. D., McGill, D. B.,
Distribution of disaccharidase activity in the small bowel of normal and lactase deficient subjects.
Gastroenterology 51: 481-488 (1966).
9. Weyers, H. A., Van de Kamer, J. H., Dicke, W. K., IJsseling, J.,
Diarrhoea caused by deficiency of sugar splitting enzymes.
Acta paed. scand. 50: 55-71 (1961).

10. Rey, J., Frézal, J., Jos, J., Bauche, P., Lamy, M.,
Diarrhée par trouble de l'hydrolyse intestinale
du saccharose, du maltose et de l'isomaltose.
Arch. Franc. Pédiat. 20: 381-400 (1963).
11. Anderson, C. M., Messer, M., Townley, R. R. W., Freeman,
M., Robinson, M. J.,
Intestinal isomaltase deficiency in patients with
hereditary sucrose and starch intolerance.
Lancet 2: 556-557 (1962).
12. Davidson, M., Disaccharide intolerance.
Ped. Clin. North America 14: 93-107 (1967).
13. Auricchio, S., Dahlqvist, A., Mürset, G., Prader, A.,
Intestinal isomaltase deficiency in patients with
hereditary sucrose and starch intolerance.
Lancet 1: 1303 (1962).
14. Prader, A., Semenza, G., Auricchio, S.,
Intestinale Absorption und Malabsorption der
Disaccharide.
Schw. Med. Wschr. 93: 1272-1292 (1963).
15. Launiala, K., Perheentupa, J., Visakorpi, J., Hallman, N.,
Disaccharidases of intestinal mucosa in a patient
with sucrose intolerance.
Pediatrics 34: 615-620 (1964).
16. Jansen, W., Que, G. S., Veeger, W.,
Primary combined saccharase-isomaltase de-
ficiency.
Arch. Intern. Med. 116: 879-885 (1965).
17. Sonntag, W. M., Brill, M. L., Troyer, W. G., Welsh, J. D.,
Sucrose-isomaltose malabsorption in an adult
woman.
Gastroenterology 47: 18-25 (1964).
18. Anderson, C. M., Messer, M., Townley, R. R. W.,
Freeman, M.,
Intestinal sucrase and isomaltase deficiency in
two siblings.
Pediatrics 31: 1003-1010 (1963).
19. Burgess, E. A., Levin, B., Mahalanabis, D., Tonge, R. E.,
Hereditary sucrose intolerance : Levels of
sucrase activity in jejunal mucosa.
Arch. Dis. Childh. 39: 431-443 (1964).

20. Townley, R. R. W., Khaw, K. T., Shwachman, T.,
Quantitative assay of disaccharidase activities
of small intestinal mucosal biopsy specimens in
infancy and childhood.
Pediatrics 36: 911-921 (1965).
21. Laws, J. W., Neale, G.,
Radiological diagnosis of disaccharide intolerance.
Lancet 2: 139-143 (1966).
22. Shmerling, D. H., Auricchio, S., Rubino, A., Hadorn, B.,
Prader, A.,
Der sekundäre Mangel an intestinaler Disaccharidaseaktivität bei der Cöliakie.
Helv. Paed. Acta 19: 507-527 (1964).
23. Arthur, A. B., Clayton, B. E., Cottom, D. G., Seakins, J. W. T.,
Platt, J. W.,
Importance of disaccharide intolerance in the
treatment of coeliac disease.
Lancet 1: 172-174 (1966).
24. Grybosky, J. D., Thayer, W. R., Gabrielson, I. W.,
Spiro, H. M.,
Disaccharidurie in gastrointestinal disease.
Gastroenterology 45: 633-637 (1963).
25. Weser, E., Sleisenger, M. H.,
Lactosuria and lactasedeficiency in adult celiac
disease.
Gastroenterology 48: 571-578 (1966).
26. Ten Thije, O. J., Darmslijmvlies en spruw.
Proefschrift Groningen 1963.
Uitg. van Denderen, Groningen.
27. Rubin, C. E., Malabsorption: Celiac sprue.
Ann. Rev. Med. 12: 39-54 (1961).
28. Anderson, C. M., Townley, R. R. W.,
The effects on a gluten free diet on intestinal
histology in coeliac disease.
In: *Intestinal biopsy. Ciba foundation study group,*
no. 14 (1962).
29. Cameron, A. H., Astley, R., Hallowell, M., Rawson, A. B.,
Miller, G. C., French, J. M., Hubble, D. V.,
Duodeno-jejunal biopsy in the investigation of
children with coeliac disease.
Quart. J. Med. 31: 125-140 (1962).

30. Benson, G.D., Kowlessar, O.D., Sleisenger, M.H.,
Adult celiac disease with emphasis upon response
to the gluten free diet.
Medicine 43: 1-40 (1964).
31. McDonald, W.C., Brandborg, L.L., Flick, A.L., Trier, J.S.,
Rubin, C.E.,
Studies of celiac syndrome: IV. The response
of the whole length of the small bowel to a glu-
ten free diet.
Gastroenterology 47: 573-589 (1964).
32. Dicke, W.K.,
Coeliakie. Een onderzoek naar de nadelige invloed
van sommige graansorten op de lijder aan
coeliakie.
Proefschrift Utrecht 1950.
33. Sunshine, P., Kretchmer, N.,
Studies of small intestine during development.
III. Infantile diarrhea associated with intolerance
to disaccharides.
Pediatrics 34: 38-50 (1964).
34. Lifshitz, F., Holman, G.H.,
Disaccharidase deficiencies with steatorrhoea.
J. Pediatrics 65: 102-103 (1964).
35. Haworth, J.C.,
In de discussie over:
Disaccharidase deficiencies with steatorrhoea.
J. Pediatrics 65: 103 (1964).

HOOFDSTUK X

SLOTBESCHOUWINGEN

Voor de diagnostiek van disaccharide resorptiestoornissen kan gebruik worden gemaakt van perorale belastingsproeven met disacchariden, waarvan een onderzoek van de faeces (zoals een bepaling van de zuurgraad, het melkzuurgehalte en onderzoek naar in de faeces voorkomende disacchariden) en van urine (onderzoek naar hierin voorkomende disacchariden) een essentieel onderdeel vormt.

De uitkomsten van deze onderzoeken zijn van veel factoren afhankelijk en zijn daardoor niet altijd even gemakkelijk te interpreteren. Het melkzuurgehalte van de faeces lijkt wel een betrouwbaar criterium te zijn.

Een disaccharide intolerantie te diagnostiseren alleen op grond van vlak verlopende bloedsuikercurves is moeilijk, daar het verloop van deze curves ook van veel factoren afhankelijk is. Naast deze belastingsproeven kan voor de diagnostiek van disaccharide resorptiestoornissen van een directe methode gebruik worden gemaakt, n.l. van het onderzoek van een biopt uit het slijmvlies van de dunne darm.

Uit onze ervaringen met het verrichten van peroraal uit te voeren biopsieën van het slijmvlies van de dunne darm blijkt dat deze methode, uitgevoerd met voor kinderen aangepaste biopsiecapsules, veilig is en voor kinderen een geringe belasting vormt.

Het biopsie onderzoek opent de mogelijkheid om de morfologie van het slijmvlies van de dunne darm te bestuderen. Biopsie onderzoek is voor het stellen van de diagnose disaccharide intolerantie uitermate belangrijk, daar het slechts op grond van het morfologisch onderzoek mogelijk is, om onderscheid te maken tussen een primaire, congenitale en een secundaire, verworven disaccharide intolerantie. Het is gebleken dat bij de secundaire vorm atrofische veranderingen van het darmslijmvlies worden gevonden, die bij de congenitale vorm ontbreken.

Door het biochemisch onderzoek van het slijmvlies biopt wordt een indruk verkregen over één der functies van het darmslijmvlies, namelijk over de splitsing van disacchariden in monosacchariden.

Uit het in dit proefschrift beschreven onderzoek blijkt er een duidelijk verband te bestaan tussen de disaccharidase activiteit enerzijds en de morfologie van het slijmvlies van de dunne darm anderzijds.

Bij een primaire, congenitale disaccharidase deficientie is het belang van het morfologisch onderzoek en het biochemisch onderzoek van een darmslijmvlies biopt zonder meer duidelijk. Dit maakt het namelijk mogelijk om het enzymdefect nader te bestuderen, terwijl hier tevens een discrepantie wordt gevonden tussen

het resultaat van het morfologisch onderzoek en het afwijkende enzympatroon van het biopt: er worden bij de congenitale disaccharidase deficiëntie geen morfologische afwijkingen gevonden, terwijl de activiteit van één of meer disaccharidasen verlaagd is. Bij de primaire lactase deficiëntie is alleen de activiteit van lactase afwezig, terwijl bij de saccharase deficiëntie de saccharase activiteit zeer sterk is gereduceerd, maar ook de activiteit van maltase en isomaltase is verminderd. Voor dit laatste zijn twee verklaringen mogelijk: of er ontbreekt één enzym, dat activiteit vertoont ten opzichte van meerdere substraten, of er ontbreken meerdere enzymen, waarvan de synthese van één operator gen afhankelijk is.

Bij jonge kinderen wordt dan ook de saccharose-, maltose- en isomaltose intolerantie aangetoond, terwijl op latere leeftijd nog slechts de saccharose intolerantie klinisch blijft bestaan.

Bij patienten met een coeliakie is het onderzoek van het darmslijmvlies biopt van belang, om onderscheid te kunnen maken tussen de glutengevoelige vorm van coeliakie en andere vormen, die niet glutengevoelig zijn. Bij de glutengevoelige vorm treden na behandeling met een glutenvrij dieet morfologisch en biochemisch verbeteringen van het darmslijmvlies op, die bij niet glutengevoelige vormen van coeliakie ontbreken. Bij het klassieke ziektebeeld van de glutengevoelige coeliakie, zoals dit werd beschreven door Gee en Herter, is de diagnose vrij gemakkelijk te stellen, ook al door het klinisch gunstig reageren op een glutenvrij dieet.

Hierbij heeft de biopsie van het slijmvlies van de dunne darm slechts aanvullende waarde. Het onderzoek van het darmslijmvlies biopt is wel van bijzonder belang bij het vervolgen van het resultaat van de behandeling van de glutengevoelige coeliakie, te meer, daar hierdoor de indicatie aangegeven kan worden over het continueren van het dieet.

Ook voor de klinisch afwijkende vormen van een glutengevoelige coeliakie, die vooral bij het oudere kind nogal eens gezien worden, is het onderzoek van het darmslijmvlies biopt van groot belang (zoals in dit proefschrift beschreven een patient met een groeiachterstand en twee patienten met een ijzergebreksanaemie). Daar hier het typische symptomencomplex ontbreekt, is de diagnostiek moeilijk en is het aantonen van een slijmvlies atrofie, vooral als dit gepaard gaat met een verbetering na behandeling met een glutenvrij dieet, van bijzondere waarde. Daar het resultaat van het morfologisch onderzoek van een slijmvlies biopt afhankelijk is van individuele beoordelingsfactoren zijn de enzymwaarden van het grootste belang. De zeer lage uitkomsten van de lactase activiteit, gevonden bij onze patienten en bekend uit de literatuur, maken het beter dan voorheen begrijpelijk, waarom coeliakiepatienten melken melkprodukten zo slecht verdragen. Ook het herstel van de morfologische afwijkingen, als gevolg van de therapie, kan bestudeerd worden aan de hand van de disaccharidase activiteitsbepalingen.

Merkwaardig is, dat bij deze groep van oudere kinderen de

disaccharide intolerantie anamnestic zó weinig op de voorgrond staat. Wat hiervan de oorzaak is, is niet geheel duidelijk. Misschien komt het doordat deze patienten onbewust een dieet gebruiken, dat arm is aan melk en melkprodukten.

Bovendien is het merkwaardig, dat deze atypische beelden van een glutengevoelige coeliakie onder zo'n afwijkend symptomencomplex kunnen verlopen: bij één patient stond de groeiachterstand op de voorgrond, terwijl een ijzergebreksanaemie ontbrak, en bij de twee broers werd een ijzergebreksanaemie gevonden zonder een groeiachterstand.

Bij alle drie patienten werd een ernstige atrofie van het duodenumslimvlies gevonden, die zich gedeeltelijk herstelde op een glutenvrij dieet.

Het onderzoek van een darmslimvlies biópt heeft ook bij zuigelingen met een acute dyspepsie waarde. Bij de gewone, acute dyspepsie op de kinderleeftijd vonden wij in het biópt noch morfologische noch biochemische afwijkingen. Een uitzondering vormen kinderen, die op zeer jonge leeftijd een ernstige dyspepsie doormaken. In het darmslimvlies biópt van deze patienten kunnen ernstige atrofische veranderingen gevonden worden, gepaard gaande met een zeer sterk verlaagde dissaccharidase activiteit. In de praktijk blijken dit zeer moeilijk te behandelen patienten. Zeer langdurig dient hier een voeding, arm aan lactose en saccharose gegeven te worden, daar de morfologische en biochemische afwijkingen lang blijven bestaan. Waarschijnlijk vallen onder deze groep patienten ook de kinderen, die in een toestand van decompositie geraken. Hiervoor is in het algemeen veel langduriger behandeling nodig, daar men, indien een atrofisch darmslimvlies is aangetoond, erg voorzichtig zal zijn om veel lactose en saccharose te geven. Het onderzoek van een darmslimvlies biópt, zowel morfologisch als biochemisch lijkt voor de de behandeling van deze patienten van grote waarde te zijn.

SAMENVATTING

In dit proefschrift worden de resultaten beschreven van een onderzoek naar de mogelijkheden, die de perorale darmslijmvlies biopsie biedt bij de diagnostiek van de intolerantie voor disacchariden. Disaccharide splitsende enzymen zijn gelokaliseerd op of in de microvilli van de epitheelcellen van het slijmvlies van de dunne darm.

In hoofdstuk I wordt vermeld, welke chemische processen een rol kunnen spelen bij de resorptie van nutrienten vanuit het lumen van de dunne darm, via de epitheelcel in de bloed- of lymfecirculatie. Het blijkt dat het bepalen van een resorptie functie van de dunne darm voor een bepaald nutriënt veelal moeilijk is. Het onderzoek van een darmslijmvlies biopt, histologisch, histochemisch en biochemisch is mogelijk geworden door het uitvoeren van een perorale darmslijmvlies biopsie.

In hoofdstuk II worden de koolhydraten besproken, die in de voeding in ons land voorkomen, terwijl daarnaast enkele disacchariden worden genoemd die niet of nauwelijks in de voeding gevonden worden, maar die interessant zijn bij de bestudering van specificiteit van de disaccharide splitsende enzymen.

Op welke wijze de koolhydraten worden gehydrolyseerd, door welke enzymen en waar deze zijn gelokaliseerd is vermeld in paragraaf 2 van dit hoofdstuk.

Hoofdstuk III beschrijft de literatuur over de disaccharide splitsende enzymen. In paragraaf 1 wordt een overzicht gegeven over de multipliciteit van de disaccharide splitsende enzymen. In paragraaf 2 wordt nader ingegaan op de lokalisatie van deze enzymen in de dunne darm, terwijl paragraaf 3 is gewijd aan de lokalisatie van deze enzymen in of op de microvilli van de darmepitheelcel. De literatuur over de ontwikkeling van de disaccharide splitsende enzymen in het embryonale en foetale stadium wordt besproken in paragraaf 4 van dit hoofdstuk.

Een indeling van de oorzaken van een gistingsdiarree wordt vermeld in hoofdstuk IV, waarin tevens de aetiologie hiervan wordt besproken. Het blijkt, dat niet geresorbeerde koolhydraten in het colon door de bacterieflora in laagmoleculaire organische zuren worden omgezet. Door irritatie of door een toxische beschadiging van het slijmvlies van de dikke darm treedt een hyperperistaltiek op, waarbij grote hoeveelheden vloeistof worden afgescheiden. Ook de osmotische werking van koolhydraten in het colon is in dit opzicht belangrijk.

In hoofdstuk V wordt beschreven op welke wijze in de Kinderkliniek de perorale darmslijmvlies biopsie wordt uitgevoerd met de Crosbycapsule. Tevens worden enkele complicaties besproken, die uit de literatuur bekend zijn. In de Kinderkliniek werden geen complicaties gezien.

Een kort overzicht over het morfologisch onderzoek van een darmslijmvlies biopt wordt gegeven in hoofdstuk VI. Hierbij is

tevens een korte samenvatting gegeven aan de hand van gegevens uit de literatuur van een aantal ziektebeelden, waarbij atrofische veranderingen van het slijmvlies van de dunne darm kunnen optreden.

In hoofdstuk VII wordt de diagnostiek besproken van de disaccharide intolerantie. Deze bestaat uit perorale belastingsproeven met disacchariden, gevolgd door urine onderzoek op disacchariden, en faeces onderzoek op zuurgraad, melkzuurgehalte en disacchariden en de monosaccharide eenheden, waaruit het disaccharide is opgebouwd.

In paragraaf 2 van dit hoofdstuk is vermeld, op welke wijze de disaccharide splitsende activiteit van een darmslijmvlies biopt kan worden bepaald.

Hoofdstuk VIII bevat de inleiding van de deficienties van disaccharide splitsende enzymen, zoals deze bij kinderen voorkomen. Er zijn twee vormen van een congenitale deficientie bekend n.l. de lactase deficientie en de saccharase- isomaltase- en maltase deficientie, waarbij deze laatste twee genoemde enzymen slechts gedeeltelijk afwezig zijn. De verworven disaccharidase deficientie kan optreden bij beschadiging van de microvilli van de epitheelcellen van het slijmvlies van de dunne darm.

Enkele ziektebeelden, gepaard gaande met atrofische veranderingen van het slijmvlies van de dunne darm, waarbij de disaccharide intolerantie is beschreven in de literatuur worden hierbij tevens genoemd.

In de eerste paragraaf van hoofdstuk IX worden de uitkomsten vermeld van de disaccharidase activiteitsbepalingen van biopten van duodenum-, jejunum- en ileum slijmvlies, waarbij geen morfologische afwijkingen van het slijmvlies worden gevonden. Onder zeker voorbehoud mogen deze waarden als normaal worden beschouwd.

De maltase activiteit is gemiddeld ongeveer 6 maal zo hoog als de lactase activiteit, de isomaltase activiteit is gemiddeld ongeveer $2\frac{1}{2}$ á 3 maal en de saccharase activiteit gemiddeld ongeveer $1\frac{1}{2}$ á 2 maal zo hoog als de lactase activiteit.

In paragraaf 2 van dit hoofdstuk zijn de uitkomsten vermeld van de perorale disaccharide belastingsproeven, het faeces en urine onderzoek en de disaccharidase activiteitsbepalingen van een patient met een saccharase-, isomaltase-, maltase deficientie. Deze uitkomsten worden vergeleken met de uitkomsten zoals die uit de literatuur bekend zijn.

In paragraaf 3 worden de uitkomsten van bovengenoemd onderzoek vermeld bij vijf patienten met een glutengevoelige coeliakie voor en na behandeling met een glutenvrij dieet, waarbij voor de behandeling een secundaire disaccharidase deficientie werd aangetoond. Paragraaf 4 is gewijd aan drie patienten, die een disaccharide intolerantie kregen in aansluiting aan een acute enteritis. Het darmslijmvlies vertoonde atrofische veranderingen.

De disaccharidase activiteit van het slijmvlies was verlaagd, waarmee de uitkomsten van de perorale belastingsproeven, het urine en faeces onderzoek in overeenstemming waren. Na langdurige dieetbehandeling verdwenen de atrofische slijmvlies veranderingen, terwijl geen disaccharide intolerantie meer aantoonbaar was.

SUMMARY

Disaccharide splitting enzymes are localized at or in the microvilli of the epithelial cells of the intestinal mucosal membrane.

In this thesis the results of an examination of the possibilities which are offered by the peroral biopsy technique of the intestinal mucosal membrane for diagnosis of intolerance for disaccharides, are described.

Chapter I describes the chemical processes which may play a role in the resorption of nutrients from the lumen of the small intestine to blood- or lymphecirculation. It is clear that to determine a resorption function of the small intestine for a given nutrient is in most cases very difficult. Histological, histochemical and biochemical examination of a biopsy of the intestinal mucosal membrane was made possible by performing of a peroral biopsy of the intestinal mucosal membrane.

In Chapter II a discussion is given on the carbohydrates in food of the Netherlands; also some disaccharides are reviewed which do hardly or not appear in food, but which are interesting for the study of the specificity of disaccharide splitting enzymes. How the carbohydrates are hydrolyzed, by which enzymes and where the enzymes are localized, is mentioned in part 2 of this chapter.

Chapter III gives a review of the literature about disaccharide splitting enzymes. Part 1 shows a survey of their multiplicity, part 2 discusses the localisation of these enzymes in the small intestine. Part 3 reviews studies on the localization of the enzymes in or at the microvilli of the epithelial cells of the intestinal mucosa. Part 4 discusses literature on the development of these enzymes in the foetal period.

Chapter IV describes the technique, how the biopsy is performed with the Crosby-capsule in the pediatric department.

A discussion of complications known from literature is given, however no complications following a biopsy were observed by us.

In Chapter V a scheme of causes for a fermentative diarrhea is given, in which the aetiology is also discussed. Carbohydrates, which are not resorbed are converted into low molecular organic acids by the bacterial flora of the colon. Accelerated peristaltic waves appear by irritation or by toxic damage of the mucosal membrane of the colon; this causes a large quantity of fluids to be excreted. The osmotic activity of carbohydrates in the colon may also play a role in the excretion of fluid.

Chapter VI gives a discussion of the diagnoses of disaccharide intolerance. It consists of peroral tolerance tests with disaccharides, followed by examination of urine for disaccharides and of faeces in pH, lactic acid and disaccharides and the monosaccharides, derived from the perorally given disaccharide. In part 2

of this chapter the determination of disaccharide splitting enzyme activity of a biopsy of the intestinal mucosal membrane is described.

In Chapter VII a short review about morphological examination of a biopsy is given and a short summary of clinical pictures, which may give rise to atrophic changes of the intestinal mucosal membrane.

Chapter VIII contains a scheme on deficiencies of disaccharide splitting enzymes, as they are seen in children. Two kinds of congenital deficiency are known, namely lactase deficiency and saccharase-, isomaltase- and maltase deficiency, the last two mentioned enzymes being absent only partially. Also some clinical pictures are described, associated with atrophic changes of the intestinal mucosal membrane, known from the literature to be disaccharidase deficient. The acquired disaccharidase deficiency can result from damage of the brush border of the epithelial cells of the mucosa of the small intestine.

In part 1 of Chapter IX the normal values of disaccharidase activity of biopsies of duodenal and jejunal mucosa are given. In these biopsies no abnormal structure of the mucosa was found. In part 2 a case report is given of a patient with a saccharase-, isomaltase- and maltase deficiency. Part 3 enumerates the results of mono- and disaccharide tolerance tests and examination of urine and faeces of 5 patients with a gluten sensitive coeliac syndrome.

The lactose intolerance, due to a lactase deficiency was found to be the most important clinical feature in this syndrome.

Part 4 describes three patients with a disaccharide intolerance after an acute enteritis. The mucosa of the small intestine was found to be atrophic with associated low disaccharidase activity. Two patients had an intolerance for lactose and one for lactose and saccharose. After a prolonged treatment with a maltose containing diet the atrophy of mucosa of the small intestine disappeared, disaccharidase activity normalized and disaccharide intolerance was no longer demonstrable.